

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
FACULTÉ DES SCIENCES HUMAINES

NOUVEAUX MARQUEURS DU TROUBLE COGNITIF LÉGER DE TYPE  
AMNÉSIQUE EN SOMMEIL PARADOXAL

THÈSE  
PRÉSENTÉE COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR  
PAULINE BRAYET

MAI 2017

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Si déposer ma thèse confère un certain sentiment de fierté et de finalité, celui de la nostalgie domine. En effet, combien ai-je évolué dans ce parcours doctoral! Les questionnements, les découragements, les joies, les ressources qu'on trouve en nous pour surmonter les difficultés méthodologiques, statistiques, professionnelles et personnelles nous transforment et nous font murir. Ils nous apprennent l'humilité. Alors qu'au début de ma première année j'avais l'impression angoissante de ne rien savoir, aujourd'hui je sais que je sais peu, et cette constatation est rassurante. Davantage que de participer à l'avancée des connaissances scientifiques, ces apprentissages restent les éléments les plus riches de mon doctorat. C'est une grande chance et un privilège d'avoir eu l'opportunité de faire ce cheminement. Je la dois principalement à trois personnes : Jacques Montplaisir, Isabelle Rouleau et Dominique Petit. Merci du fond du cœur d'avoir cru en mes capacités. Jacques, merci de ta bienveillance, de tes conseils justes et de ta supervision directe et efficace. Isabelle, merci de m'avoir transmis ton savoir clinique et de m'avoir guidée à travers ma scolarité. Tes encouragements et ta force de caractère m'ont rassurée et m'ont fait prendre confiance en moi dans les moments plus difficiles. Dominique, sans toi mon doctorat n'aurait pas été le même. Merci mille fois pour ta présence continue, ton écoute, ton aide et ton support. Je me sens immensément privilégiée de t'avoir eu comme mentor toutes ces années. Merci aussi à deux chercheuses qui ont été de beaux modèles pour moi, Julie Carrier et Nadia Gosselin. Votre vision de la recherche et votre façon authentique de travailler sont inspirantes. Je tiens également à souligner l'apport de mes superviseurs cliniques dans ma formation. Anne Décary et Dave Ellemberg, j'entends souvent vos avis dans ma tête lorsque je tente de faire sens de la problématique d'un patient! Merci aussi au personnel de laboratoire et à tous les participants qui ont donné généreusement de leur temps. Sans eux, ce projet de recherche n'aurait pas été possible.

Une section de remerciements ne serait pas complète sans inclure les personnes qui sont responsables de ma conception. Maman, tu es un modèle d'inspiration et de persévérance, merci de m'avoir transmis ta fougue d'être heureuse et ta passion pour les gens. Papa, tu es la personne la plus généreuse que je connaisse. Merci d'avoir fait de moi une femme sensible et consciente de la non-égalité des chances, et de ma chance à moi. À tous les deux, je me sens si chanceuse d'avoir pu grandir à vos côtés, des parents aimants qui ont su me donner la confiance nécessaire à la hauteur de mes ambitions. Ce cadeau est, dans une vie, le plus précieux de tous. Merci également de m'avoir donné un frère extraordinaire, sans qui mon existence serait incomplète. Rémy, merci d'être la personne que tu es. Je voudrais aussi remercier mes petits Félicy et Elliot et leur maman, Sophie Laval, pour tout le bonheur qu'ils m'apportent. Merci également à mes grands-parents leurs encouragements constants.

Finalement, j'aimerais remercier tous mes amis qui m'ont permis de garder un équilibre durant les six dernières années et d'investir mes autres passions et intérêts. Catherine Coursol, Isabelle Simard, Camille Charest-Girard, Mylène Ouellette, Rafi Vanlian, mes amis de toujours, merci pour tous les beaux moments partagés ici et ailleurs. Merci spécialement à Gabriel Maillot Léonard, Gabriel, tu fais partie de mes raisons d'aimer la vie, à Daphné Génier Marchand, ma véritable découverte dans mon doctorat, et à Marie-Julie Potvin, ma grande sœur qui sait me ramener sur terre. Merci pour votre écoute, vos conseils, votre amitié et pour les 1000 fous rires. Ne restez pas trop loin, car à présent qu'un chapitre de mon existence se termine, d'autres aventures m'attendent!



## DÉDICACE

;

*À ma grand-mère Monique (1940-2015),  
qui est née à la mauvaise époque.*

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	ii
DÉDICACE.....	iv
LISTE DES FIGURES .....	vii
LISTE DES TABLEAUX .....	viii
LISTE DES ABBRÉVIATIONS .....	ix
RÉSUMÉ.....	x
ABSTRACT .....	xi
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE .....	4
1. La maladie d'Alzheimer .....	5
1.1 Définition, évolution et critères diagnostiques .....	5
1.2 Neuropathologie .....	8
1.3 Traitements .....	9
2. Le trouble cognitif léger .....	11
2.1 Définition.....	11
2.2 Évolution et implications cliniques .....	13
3. Les marqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le trouble cognitif léger .....	15
3.1 L'évaluation neuropsychologique .....	15
3.2 L'électroencéphalographie .....	18
3.3 Les techniques d'imagerie cérébrale .....	22
4. Le sommeil et la maladie d'Alzheimer.....	26
4.1 L'organisation et l'investigation du sommeil .....	26
4.2 La neurophysiologie de l'éveil et du sommeil .....	28
4.3 Le sommeil et le vieillissement sain et pathologique .....	33

5. Objectifs et hypothèses de recherche.....	37
CHAPITRE II	
MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS .....	38
1. Article 1 .....	39
2. Article 2 .....	61
CHAPITRE III	
DISCUSSION ET CONCLUSION.....	86
1. Résultats généraux.....	87
2. Interprétation des résultats .....	94
2.1 Système cholinergique et cognition.....	94
2.3 Sommeil paradoxal et cognition.....	97
2.4 Autres pathologies cholinergiques .....	101
3. Implications cliniques .....	103
4. Recommandations pour études futures .....	108
5. Conclusion .....	112
BIBLIOGRAPHIE .....	114

## LISTE DES FIGURES

Figures	Page
1.1    Processus de classification élargi du TCL.....	12
1.2    Systèmes neurochimiques impliqués dans l'état d'éveil.....	29
1.3    L'activation aminergique et cholinergique en fonction des états de conscience.....	31
1.4    Voies activées et désactivées durant le sommeil paradoxal.....	32
2.1    Mean $[(\delta + \theta)/(\alpha + \beta)]$ ratio for wakefulness and REM sleep EEG in the 3 groups studied.....	58
2.2.   Hypoperfusion in aMCI subjects compared to controls during (A) REM sleep and (B) wakefulness.....	85

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
1.1 Critères diagnostiques du TCL.....	11
2.1 Cognitive domains assessed and neuropsychological tests used (with target variables) to determine mild cognitive impairment.....	60
2.2 Sleep parameters and demographic variables in control and MCI subjects.....	61
2.3 Demographic variables in control and aMCI subjects.....	80
2.4 Significantly hypoperfused regions in aMCI compared to control subjects in (A) REM sleep and (B) wakefulness.....	81
2.5 Cognitive domains and neuropsychological tests scores (z scores) between control and aMCI subjects.....	83

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS

;

### En français :

APOe-ε4	Apolipoprotéine E de type epsilon-4
βA	Protéine bêta-amyloïde
EEG	Électroencéphalogramme
EEGq	Électroencéphalogramme quantifié
ENF	Enchevêtrements neurofibrillaires
DTA	Démence de type Alzheimer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MA	Maladie d'Alzheimer
PSG	Polysomnographie
SL	Sommeil lent
SP	Sommeil paradoxal
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons
TCL	Trouble cognitif léger
TCL-a	Trouble cognitif léger de type amnésique
TCL-na	Trouble cognitif léger de type non-amnésique

### En anglais :

DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association

## RÉSUMÉ

L'acétylcholine est le premier neurotransmetteur affecté dans la maladie d'Alzheimer (MA) et dans sa phase prodromale, le trouble cognitif léger de type amnésique (TCL-a). Puisque l'activation du sommeil paradoxal (SP) dépend davantage de la transmission cholinergique que l'éveil, les variables dérivées du SP pourraient être des marqueurs intéressants dans la détection du TCL-a. Le but de la thèse est de tester l'hypothèse selon laquelle l'électroencéphalogramme quantifié (EEGq) et la perfusion cérébrale dérivée de la tomographie par émission monophotonique (TEMP) mesurées durant le SP sont des marqueurs plus précis du TCL-a que ces mêmes mesures prises à l'éveil. La première étude visait à évaluer la valeur de l'EEGq en SP par rapport à celle de l'EEGq à l'éveil dans la discrimination de groupes d'individus TCL-a (n= 22), d'individus TCL non amnésiques (TCL-na; n= 10) et de témoins (n= 32). La deuxième étude avait pour but la comparaison de l'avantage des mesures de perfusion cérébrale obtenues par TEMP en SP par rapport aux mêmes mesures prises à l'éveil dans la classification d'individus ayant un TCL-a (n= 8) et d'individus témoins (n=16). Les résultats montrent que le ratio de ralentissement de l'EEG en SP dans les régions frontales chez les participants TCL-a se distingue de celui des participants TCL-na et témoins, et ce, de façon plus significative que l'EEG à l'éveil. De plus, l'hypoperfusion dans le cortex cingulaire antérieur durant le SP permet une meilleure classification des participants avec un TCL-a des participants contrôles que l'hypoperfusion retrouvée lors de l'éveil (93.8% vs 81.3%). Ces résultats démontrent la supériorité des marqueurs en SP par rapport aux mesures prises à l'éveil dans la détection du TCL-a. Ceux-ci pourraient être utiles dans l'identification des individus qui bénéficieraient davantage de traitements pharmacologiques précoces.

Mots clés : troubles cognitif léger, maladie d'Alzheimer, marqueur de la démence, sommeil paradoxal, imagerie cérébrale, électroencéphalographie

## ABSTRACT

Acetylcholine is the first neurotransmitter affected in Alzheimer's disease (AD) and its prodromal phase, amnesic mild cognitive impairment (aMCI). Because the activation of rapid-eye movement sleep (REM sleep) relies more on the cholinergic transmission than does wakefulness, variables derived from REM sleep could be interesting markers in the detection of aMCI. The aim of the thesis is to test the hypothesis that quantitative electroencephalography (qEEG) and cerebral perfusion derived from single photon emission computed tomography (SPECT) measured during REM sleep are more precise markers of aMCI than the same measures captured during wakefulness. The first study intended to evaluate the value of REM sleep qEEG compared to wakefulness qEEG in the discrimination of groups of aMCI individuals (n=22), non-amnesic MCI individuals (naMCI; n=10) and controls (n=32). The objective of the second study was the comparison of the advantage of REM sleep cerebral perfusion measures obtained by SPECT compared to the same measures taken in wakefulness in the classification of aMCI individuals (n=8) and controls (n=16). Results show that the REM sleep EEG slowing ratio for the frontal regions in aMCI subjects is distinct from that of the naMCI and control subjects, and this, more significantly than wakefulness EEG. Furthermore, hypoperfusion in the anterior cingulate cortex during REM sleep allow better classification of aMCI subjects from controls than the hypoperfusion found in wakefulness (93.8% vs 81.3%). These results demonstrate the superiority of REM sleep markers compared to those of wakefulness in the detection of aMCI. These markers could be useful in the identification of individuals who would benefit most of early pharmacologic treatments.

**Keywords:** mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, markers of dementia, rapid-eye movement sleep, cerebral imaging, electroencephalography



## INTRODUCTION

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre répertorié de cas de démences s'accroît à un rythme rapide. On estime que la prévalence de la démence double à chaque tranche de cinq ans après l'âge de 65 ans, entraînant des problèmes médicaux et socioéconomiques importants (Organisation mondiale de la santé, 2012). La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence, avec 24,3 millions de cas dans le monde et 500 000 cas au Canada seulement. D'ici une quinzaine d'années, ce nombre pourrait atteindre 81.1 millions à l'échelle mondiale, au taux de 4.6 millions de nouveaux cas annuellement (Ferri et al., 2010). Malgré ces données inquiétantes, il n'existe actuellement aucun traitement pour traiter cette maladie, bien que certaines molécules puissent en ralentir légèrement la progression (Schneider et al., 2014). Une des hypothèses mises de l'avant pour expliquer ce manque d'efficacité est que la neurodégénérescence causée par la MA débute plusieurs décennies avant l'émergence des symptômes cliniques (Sperling, Jack, & Aisen, 2011). Ainsi, la maladie en est à un stade très avancé lorsqu'elle est détectée, et les traitements ne peuvent avoir qu'un impact limité.

De ce fait, plusieurs chercheurs ont dirigé leurs efforts sur l'étude de la phase prodromale de la démence, une condition appelée « trouble cognitif léger (TCL) ». Ce terme désigne les personnes âgées qui présentent un déclin cognitif objectif, mais dont l'autonomie est globalement préservée (Petersen et al., 1999). Ces individus, et particulièrement ceux qui présentent des troubles de mémoire, ont un risque élevé de développer une démence de type Alzheimer. Pourtant, plusieurs d'entre eux conservent une cognition stable ou ne correspondent plus à la définition du TCL dans les années subséquentes (Gainotti, 2010). Le concept de TCL apparaît donc comme une entité très hétérogène, ne permettant pas d'identifier quel individu développera la

MA. Pour cette raison, de nombreuses études ont recherché des marqueurs efficaces afin de prédire l'apparition de cette maladie neurodégénérative. L'insuffisance de marqueurs fiables pour détecter la MA à un stade prodromal a été identifiée comme un obstacle majeur au développement de traitements (Caraci et al., 2014). En dépit du fait que plusieurs marqueurs de la MA soient maintenant connus, tels que les marqueurs neuropsychologiques, électroencéphalographiques et ceux issus des techniques d'imagerie cérébrale, aucun ne s'est révélé assez précis pour déterminer à un niveau individuel quelles personnes développeront ce type de démence (Drago et al., 2011).

La grande majorité des marqueurs prodromaux de la MA ont été identifiés chez le sujet éveillé. Bien que le sommeil joue un rôle important dans plusieurs processus cognitifs, et notamment la mémoire (Scullin & Bliwise, 2015), peu d'études des marqueurs de la phase prodromale ont porté sur le sujet endormi. Pourtant, le sommeil, et particulièrement le sommeil paradoxal (SP), présente un intérêt spécifique. En effet le système de neurotransmission atteint en premier et le plus fortement dans la MA est le système cholinergique, système neuronal qui est grandement actif lors du SP. L'étude des patients MCI au cours du SP pourrait donc permettre d'identifier les individus qui présentent une dégénérescence cholinergique naissante (Haense et al., 2012; Marrosu et al., 1995). L'avantage additionnel de l'étude du SP en comparaison à celle de l'éveil est que certains systèmes de neurotransmission actifs à l'éveil, tels que les systèmes noradrénergique, sérotoninergique, hypocrétinergique et histaminergique, sont presque silencieux lors de ce stade de sommeil (Siegel, 2011). Ainsi, l'étude de l'activité en SP reflète mieux l'activité du système cholinergique en réduisant le bruit provenant des autres systèmes actifs à l'éveil.

L'objectif général de la thèse est d'évaluer l'avantage de marqueurs issus du SP en comparaison à ceux de l'éveil dans l'identification de participants atteints de TCL de

type amnésique (TCL-a), c'est-à-dire présentant des troubles de la mémoire, comparativement à des participants cognitivement sains. Dans un premier temps, les mesures dérivées de l'électroencéphalogramme quantifié (EEGq) en SP et à l'éveil ont été comparées au sein d'un groupe de sujets correspondant aux critères du TCL-a, d'un groupe de sujets ayant un TCL non amnésique (TCL-na), c'est-à-dire ayant des troubles cognitifs autres que mnésiques, et d'un groupe de participants cognitivement intacts (article 1). Dans un deuxième temps, un groupe de participants TCL-a et un groupe de sujets âgés sans troubles cognitifs ont été comparés pour des mesures de perfusion cérébrale obtenues par la tomographie par émission monophotonique (TEMP) en SP et à l'éveil (article 2). Basée sur la prémisse cholinergique, l'hypothèse principale était que le SP permettrait de mieux distinguer les groupes que les mesures à l'éveil, quelle que soit la technique utilisée.

Le premier chapitre de la thèse est dédié au contexte théorique, qui résume les notions importantes issues de la littérature scientifique dont découle l'élaboration des objectifs et des hypothèses de la thèse. Le deuxième chapitre comprend les deux articles scientifiques, le premier ayant été publié dans le journal *Clinical EEG and Neuroscience* et le deuxième étant sous presse dans le journal *Sleep Medicine*. La discussion des résultats principaux et les limites de la thèse seront abordées au troisième chapitre, de même que des pistes de réflexions théoriques, des implications cliniques et des propositions en vue de futures études. Finalement, la conclusion est présentée dans ce même chapitre.

CHAPITRE I  
CONTEXTE THÉORIQUE

## 1. La maladie d'Alzheimer

### 1.1 Définition, évolution et critères diagnostiques

La description du premier cas de MA est généralement attribuée au scientifique qui lui a donné son nom, le neuropathologiste Alois Alzheimer. Celui-ci répertoria en 1906 des symptômes psychiatriques et cognitifs sévères et progressifs chez une de ses patientes âgée de 56 ans. L'examen post-mortem de cette dernière révéla la présence de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires, aujourd'hui considérées comme étant les éléments centraux de la neuropathologie de la MA. En fait, ce cas représentait une forme précoce de l'entité qui était alors connue depuis plusieurs siècles déjà sous le terme de « démence sénile » (Berrios, 1996). Ce n'est que plusieurs décennies plus tard, dans les années 70, que l'on décrivit le processus neurodégénératif de la MA, telles que l'altération du système cholinergique (D. Bowen et al., 1979; Perry, Perry, Blessed, & Tomlinson, 1978; White et al., 1977) et les stades typiques de la progression de la maladie (Brun & Gustafson, 1976). Puis, dans les années 80, le diagnostic de MA fait son apparition dans la troisième version du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) de l'Association Américaine de Psychiatrie et le Groupe de travail multidisciplinaire de la National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and related disorders Association établit les indices cliniques de la MA. Depuis, ces critères ont quelque peu évolué et la précision du diagnostic s'est grandement améliorée, notamment grâce à l'avancée importante des méthodes d'imagerie cérébrale et des biomarqueurs (Lopez, McDade, Riverol, & Becker, 2011). Ces recherches ont été fortement stimulées par l'augmentation fulgurante du nombre de personnes atteintes de la MA dans les 50 dernières années, causée principalement par l'augmentation de l'espérance de vie. Estimée rare il y a moins d'un siècle, la MA est maintenant considérée comme l'un des huit problèmes de santé

les plus importants dans le monde (Cornutiu, 2015). Les statistiques canadiennes les plus récentes illustrent bien ce phénomène : 14,4% des aînés sont atteints de troubles cognitifs ou d'une démence (*A new way of looking at the impact of dementia in Canada*, 2012) et de ce nombre, les deux tiers seraient attribuables à la MA (Lindsay, 2002).

À l'heure actuelle, la MA est définie comme étant une forme de maladie neurodégénérative qui touche en grande majorité les personnes âgées de plus de 65 ans, bien qu'il existe également une variante précoce. Dans la forme typique, un déclin de la mémoire des événements récents est habituellement le premier symptôme, causant des oublis fréquents dans le quotidien. En plus des problèmes mnésiques, les proches des personnes atteintes de ce type de démence remarquent souvent des épisodes de confusion, une baisse des capacités attentionnelles, langagières et spatiales ainsi que des changements dans l'humeur et le comportement, tels que des symptômes dépressifs, de l'apathie, de l'anxiété, ou de l'irritabilité (Pasquier, 2002). L'apparition de ce type de démence est insidieuse et l'évolution est généralement lente. Avec la progression de la maladie, l'aggravation des déficits cognitifs compromet graduellement l'autonomie de la personne (Lecouvey, Desgranges, & Eustache, 2015).

Plusieurs critères et terminologies coexistent pour définir la MA [principalement ceux de la National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA): démence de type Alzheimer probable (McKhann et al., 2011) et du DSM-5 : trouble neurocognitif majeur dû à l'Alzheimer (DSM-5, 2013)], cependant les éléments diagnostiques centraux demeurent les mêmes. Ainsi, l'apparition progressive de troubles cognitifs ou psychologiques dans au moins deux domaines cognitifs (mémoire, fonctions exécutives/attentionnelles, fonctions visuospatiales, langage ou personnalité/comportement) doit être objectivée par l'histoire clinique, ainsi qu'à l'aide d'une évaluation de la cognition. Il est également nécessaire que ce déclin

représente un changement en comparaison avec le fonctionnement prémorbide de la personne et que ces déficits interfèrent de façon significative avec son fonctionnement quotidien. Finalement, les symptômes ne doivent pas être expliqués par la présence d'un délirium ou d'un désordre psychiatrique majeur. Par conséquent, le diagnostic clinique de la MA s'établit à partir de l'entrevue, essentielle pour obtenir l'historique et l'évolution des troubles en plus de déterminer le profil comportemental de l'individu, de l'examen neurologique, qui permet d'éliminer les autres causes de démences possibles, ainsi que de l'examen neuropsychologique, qui évalue de façon objective les fonctions cognitives (Lecouvey et al., 2015; Pasquier, 2002).

Pour le moment, la présence de biomarqueurs suggestifs de la pathophysiologie de type Alzheimer ne fait pas partie des éléments nécessaires au diagnostic clinique, dû au manque de standardisation de ces outils, à l'insuffisance d'études démontrant leur pertinence clinique et aux difficultés d'accessibilité dans les milieux de pratique (McKhann et al., 2011). Toutefois, leur contribution au diagnostic différentiel est maintenant jugée comme étant importante dans le contexte de la recherche scientifique. En effet, ceux-ci permettent, entre autres, de documenter l'atrophie régionale et globale du cerveau et de mettre en évidence de potentiels déficits vasculaires et risques génétiques (Pasquier, 2002). Cela étant dit, puisque les causes de la MA demeurent inconnues à ce jour et qu'il n'est pas certain qu'il existe une cause unique sous-jacente, il est probable qu'il ne soit pas possible de trouver un unique biomarqueur qui lui soit spécifique (Lopez et al., 2011). Les principaux marqueurs de la MA sont décrits en détail dans la troisième section du contexte théorique.

## 1.2 Neuropathologie

Le diagnostic « probable » de la MA peut être établi à partir des signes cliniques et physiologiques décrits ci-dessus. Néanmoins, la confirmation définitive du diagnostic ne peut être obtenue que par l'examen anatomopathologique du défunt (Bobinski et al., 2000). Tel que mentionné précédemment, les deux principaux signes pathologiques de la MA observables dans le cerveau sont les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires (ENF). En plus de ces caractéristiques, des corps de Lewy, qui résultent de dépôts intracellulaires pathologiques de la protéine alpha synucléine, sont présents dans le cerveau de plus de la moitié des personnes atteintes de MA (Hamilton, 2000).

Les plaques séniles sont causées par l'accumulation extracellulaire de la protéine bêta-amyloïde ( $\beta$ A). Cette protéine est toxique et provoque la mort neuronale, entre autres en altérant le transport du glucose (Ballard et al., 2011; Mosconi, 2005). Dans la MA, l'accumulation de  $\beta$ A est surtout concentrée dans les aires associatives et dans l'hippocampe. Toutefois, peu d'études ont démontré un lien entre la cognition et la présence de plaques séniles dans la MA ou dans sa phase prodromale (Mosconi, 2005). Ceci est possiblement dû au fait que le système limbique, qui grandement impliqué dans les difficultés mnésiques retrouvées dans la MA, est relativement épargné par les plaques séniles.

Les ENF sont le résultat d'une hyperphosphorylation anormale de la protéine tau, qui cause son agrégation en filaments. Ceux-ci perturbent la structure et le fonctionnement des neurones, provoquant éventuellement la mort des cellules et des synapses (Ballard et al., 2011). Les ENF atteignent les régions cérébrales selon un ordre stéréotypé qui a été décrit par Braak et Braak (1991). Ainsi, le cortex transenthorinal est la première structure atteinte (stades I et II), suivie des régions limbiques (stade III-IV) et finalement des aires associatives (stades V et VI). Ces



stades sont corrélés avec le statut cognitif chez les personnes âgées (Ballard et al., 2011) ; les premiers stades sont liés à l'atteinte des processus mnésiques, tandis que les derniers correspondent aux dysfonctions langagières, attentionnelles et perceptives (Mosconi, 2005). Les ENF sont donc impliqués de façon importante dans l'apparition des déficits cognitifs observés chez les personnes atteintes de la MA.

Il est possible de mesurer la présence de la  $\beta$ A et de la protéine tau par le biais de l'analyse du liquide céphalorachidien, prélevé par ponction lombaire. Cette procédure, quoiqu'invasive, comporte peu de risque et permet de contribuer au diagnostic clinique. Ainsi, une concentration plus faible de  $\beta$ A que la norme et des taux plus élevés de protéine tau hyperphosphorylée peuvent être des indicateurs de la MA (Sunderland et al., 2003). Des marqueurs périphériques sont également détectables dans le sang et pourraient permettre une détection précoce (Khan & Alkon, 2015). Toutefois, ces données sont d'une utilité restreinte en clinique. En effet, il y a à la fois un manque de données probantes justifiant leur efficacité dans l'établissement d'un diagnostic différentiel et une insuffisance de normes comparatives et de procédures standardisées (Sunderland et al., 2003).

### 1.3 Traitements

Le système cholinergique est le premier système de neurotransmission atteint dans la MA et également le plus sévèrement touché (Herholz, Weisenbach, & Kalbe, 2008). La perte neuronale précoce qui a lieu dans le cerveau antérieur basal, et tout particulièrement dans le noyau basal de Meynert, explique la diminution d'acétylcholine dans le cerveau des personnes atteintes de ce type de démence (Bird, Stranahan, Sumi, & Raskind, 1983; Etienne et al., 1986; Henke & Lang, 1983). En effet, ce noyau possède des projections cholinergiques massives vers l'ensemble du cortex. La perturbation du système cholinergique a été mise en relation avec la présence de plaques séniles et d'ENF dans la MA, et elle joue un rôle important dans

l'apparition des symptômes cognitifs qui caractérisent cette maladie (Auld, Kornecook, Bastianetto, & Quirion, 2002; Bierer et al., 1995; Coyle, Price, & DelLong, 1983; Nordberg, 1992). Ainsi, le développement de traitements potentiels de la MA a été grandement influencé par le déficit cholinergique. Plusieurs études cliniques visant à prolonger la présence de l'acétylcholine au sein de la synapse en inhibant l'enzyme qui dégrade ce neurotransmetteur, l'acétylcholinestérase, ont été effectuées dans l'espoir de diminuer ou de renverser les manifestations de la maladie (Schneider et al., 2014).

Bien que quelques inhibiteurs de l'acétylcholinestérase aient été approuvés au Canada pour le traitement de la MA, les études qui en découlent montrent des effets cliniques modestes et l'utilité thérapeutique de ces molécules est remise en question (Schneider et al., 2014). Ces résultats décevants suggèrent que les traitements pharmaceutiques entamés plus précocement dans le cours de la maladie seraient plus enclins à être efficaces (Sperling et al., 2011). À l'appui de ce postulat, des études faites sur des cohortes de souris transgéniques ont montré que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase possèdent des effets limités une fois que la dégénérescence neuronale est entamée (Sperling et al., 2011). L'étude de la phase prodromale de la MA pourrait donc permettre d'agir en amont et de développer des traitements plus efficaces pour ralentir la progression de la maladie, c'est-à-dire avant que les dommages causés ne soient irréversibles.

L'existence d'une longue phase préclinique dans la MA est bien documentée. En effet, une atteinte dans certaines fonctions cognitives a été observée jusqu'à douze ans avant que le diagnostic de démence ne soit établi (Amieva et al., 2008) et des changements structuraux précédant de plusieurs années l'apparition de déficits cognitifs ont été documentés (Tondelli et al., 2012). Également, une accumulation anormale de  $\beta A$  a été retrouvée jusqu'à deux décennies précédant le diagnostic de MA (Villemagne et al., 2013). Le processus dégénératif de la MA s'amorcerait donc

plusieurs années avant le début des symptômes cliniques (Price & Morris, 1999). Cette phase de transition entre le vieillissement normal et la démence a été désignée par le terme de trouble cognitif léger (TCL; Petersen et al., 2014; Petersen et al., 1999).

## 2. Le trouble cognitif léger

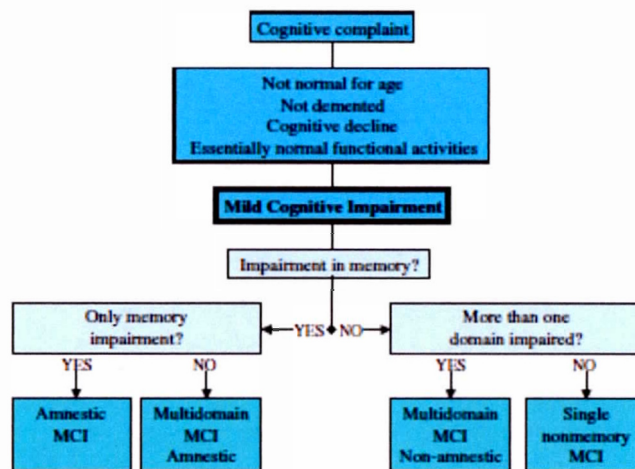
### 2.1 Définition

Le trouble cognitif léger (TCL) désigne une condition dans laquelle les individus présentent des troubles cognitifs, mais d'une sévérité insuffisante pour atteindre les critères de la démence. Ces personnes ont généralement de très légères atteintes dans leur fonctionnement quotidien, de sorte qu'il est difficile de les distinguer de celles rapportées par les individus sains du même âge (Petersen et al., 1999). Les premiers critères du TCL ont été décrits par Petersen et al. (1999) et mettaient l'accent sur la présence de déficits mnésiques (Table 1). Depuis, la définition du TCL s'est élargie pour inclure différents sous-types de TCL, soit avec ou sans difficulté sur le plan de la mémoire (TCL amnésique ou TCL non amnésique) et avec un ou plusieurs domaines atteints lors de l'évaluation neuropsychologique (Petersen, 2004a); Figure 1).

Tableau 1.1 Critères diagnostiques du TCL selon Petersen et al (1999), reproduit avec la permission de Wolters Kluwer Health

Plaintes mnésiques, préférablement corroborées par un informant
Déficits mnésiques objectifs pour l'âge
Condition générale relativement préservée pour l'âge
Activités de la vie quotidienne généralement intactes
Absence de démence

Figure 1.1 Processus de classification élargi du TCL, reproduit avec la permission de Wolters Kluwer Health



À l'heure actuelle, les critères proposés par Petersen (2004a) sont toujours en vigueur. Certaines définitions visant à décrire plus spécifiquement la phase prodromale de la MA ont également été élaborées. Par exemple, les critères révisés de la NIA-AA décrivent un sous-type du TCL causé par la MA dont le principal critère est une atteinte mnésique, définie par une performance en deçà d'un écart-type et demi sous la norme dans les tests mesurant cette fonction (Albert et al., 2011). Dans le DSM-5, le TCL est désigné sous le terme de « trouble neurocognitif mineur » et l'étiologie soupçonnée des troubles cognitifs peut être précisée (DSM-5, 2013).

La prévalence du TCL dans la population générale âgée se situe entre 12 et 18%, les proportions de TCL de type amnésique et non amnésique étant similaires (Luck, Lupp, Briel, & Riedel-Heller, 2010; Petersen, 2016). Certaines conditions, telles que la dépression, peuvent simuler les symptômes du TCL en causant des symptômes cognitifs ainsi qu'une atteinte fonctionnelle (Wahlund, Pihlstrand, & Jonhagen,

2003). Toutefois, la présence d'anxiété ou de dépression peut également être précurseur d'une maladie neurodégénérative (Li, Meyer, & Thornby, 2001; Visser, Verhey, Ponds, Kester, & Jolles, 2000). D'ailleurs, les facteurs de risque associés au développement d'un TCL comprennent notamment la prise de médicaments pour ces conditions (Cherbuin et al., 2009). Les fumeurs sont aussi plus à risque de présenter un TCL, probablement dû aux risques accrus de maladies cardiovasculaires et d'hypertension chez ces individus, lesquelles ont été associés à un risque plus élevé de démence. Le même rationnel s'applique à l'indice de masse corporelle, la prise de médication visant à réduire le cholestérol, la pression sanguine systolique élevée et le diabète (Cherbuin et al., 2009). De surcroît, l'augmentation en âge et un faible niveau d'éducation prédisposent les individus à développer un TCL (Krysicio, Schmitt, Salazar, Mendiondo, & Markesbery, 2006). Bien que la prévalence du TCL ne varie pas selon le sexe, les facteurs de risque diffèrent entre les hommes et les femmes (Kim et al., 2015). Chez ces dernières, la diminution des taux d'œstrogène à la ménopause les rendrait plus vulnérables aux maladies neurodégénératives, et en particulier à la MA. En effet, cette hormone jouerait un rôle protecteur (Koran, Wagener, & Hohman, 2016). Finalement, la présence du polymorphisme génétique  $\epsilon 4$  de l'APOe augmente le risque de développer la MA : la présence d'un seul allèle  $\epsilon 4$  augmente le risque de 3 fois et pour deux allèles  $\epsilon 4$  le risque augmente de 15 fois comparativement à celui de la population générale (Khan & Alkon, 2015). Toutefois, ce gène n'est ni spécifique à ce type de démence ni présent dans tous les cas (Prasad, Cole, & Prasad, 2002).

## 2.2 Évolution et implications cliniques

Les individus ayant un TCL ont un risque accru de développer une démence, puisque 12 à 15% de ceux-ci convertissent chaque année vers une MA, une démence vasculaire ou une démence à corps de Lewy, en comparaison à 1 à 8% dans la

population générale (Chertkow et al., 2008; Petersen, 2004b). Plusieurs mesures biologiques, neuropathologiques et neurobiologiques évaluées dans le TCL ont dévoilé des résultats similaires à ceux obtenus dans la MA, démontrant le lien clair entre ces deux conditions (Belleville, Chertkow, & Gauthier, 2007). Comme on peut s'y attendre, le TCL-a est particulièrement associé avec la MA, tandis que le TCL-na évolue plus souvent vers un autre type de démence (Busse, Hensel, Guhne, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006; Jungwirth, Zehetmayer, Hinterberger, Tragl, & Fischer, 2012). En effet, 50% des individus diagnostiqués avec un TCL-a développent la MA dans les trois à cinq ans suivant leur diagnostic (Bowen et al., 1997). Dans une méta-analyse portant sur les taux de conversion dans le TCL, Mitchell et Shiri-Feshki (2009) ont confirmé que l'incidence de la MA dans le TCL-a est plus élevée que dans le TCL-na, soit respectivement 12% et 4%.

Bien que l'occurrence d'un TCL puisse indiquer la présence d'une maladie neurodégénérative, une proportion importante de sujets ayant reçu ce diagnostic retournent à un état cognitif normal dans les années suivantes ou demeurent avec des performances stables aux épreuves cognitives (Gainotti, 2010); ceci illustre bien l'hétérogénéité importante de ce construit. Cette statistique varie entre autres selon la méthode de recrutement des participants. Dans le TCL-a spécifiquement, le pourcentage d'individu ne correspondant plus aux critères diagnostiques est estimé à 14% par année dans les populations cliniques, alors qu'il est évalué à 31% dans les populations issues de la communauté (Malek-Ahmadi, 2016). La présence de désordres somatiques ou psychiatriques pourrait aussi expliquer, du moins en partie, l'instabilité du diagnostic de TCL (Wahlund et al., 2003).

En raison de l'incertitude quant au devenir de ces patients, les essais cliniques sur des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans cette population ont été peu concluants jusqu'à présent (Vega & Newhouse, 2014). En effet, la plupart de ceux-ci ont utilisé un échantillon comprenant des individus ayant un TCL, sans égard à la présence de

troubles mnésiques. Toutefois, les quelques études ayant testé ces traitements spécifiquement sur une population de TCL-a ont révélé certains bénéfices sur la cognition, mais pas sur les mesures de fonctionnement global. Il est probable qu'une partie des sujets inclus dans ces protocoles de recherche n'avaient pas de déficits cholinergiques causés par une démence de type Alzheimer sous-jacente, rendant vaine l'utilisation d'une telle médication (Vega & Newhouse, 2014). Ainsi, il semble que le concept de TCL-a, tel que défini actuellement, ne soit pas assez précis pour atteindre son objectif premier, soit de cibler les individus se situant dans une phase prodromale de la MA. L'utilisation conjointe de biomarqueurs en plus des critères du TCL-a a été proposée afin de mieux détecter précocement cette maladie (Schneider, 2010). Par exemple, l'analyse des niveaux de protéine tau et de  $\beta$ A dans le liquide céphalo-rachidien est de plus en plus utilisé dans le contexte clinique. Par conséquent, cette condition a été vastement étudiée dans les dernières décennies dans le but de trouver des marqueurs plus efficaces, capables de prédire le développement de la démence et ainsi permettre l'émergence de traitements précoces.

### 3. Les marqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le trouble cognitif léger

#### 3.1 L'évaluation neuropsychologique

L'évaluation neuropsychologique permet d'évaluer de façon objective le fonctionnement cognitif d'un individu en fonction de plusieurs domaines, principalement les fonctions exécutives (planification, raisonnement, flexibilité, inhibition), attentionnelles, mnésiques, langagières, praxiques, perceptivo-visuelles, visuo-spatiales ainsi que la vitesse de traitement. Cette méthode d'évaluation est basée sur la performance; les résultats d'un individu sont comparés aux normes existantes pour son âge, son niveau d'éducation et son sexe. Elle sert également à effectuer le diagnostic de TCL et d'en déterminer les différents sous-types. Cette évaluation établit donc de façon quantitative la performance cognitive à un temps



donné, ce qui permet de documenter l'évolution des changements chez une même personne à travers différents temps de mesure (Nelson & O'Connor, 2008).

Au cours du vieillissement normal, des changements dans le fonctionnement cérébral entraînent une diminution de certaines capacités cognitives (Dumas, 2015). Ainsi, les fonctions attentionnelles, exécutives et la vitesse de traitement sont moins efficaces, sans que cela ne reflète une perte neuronale ou une pathologie sous-jacente. Lorsque ces changements sont plus importants que la norme et qu'aucune cause médicale ou psychologique ne peut mieux expliquer le profil, on parle alors de TCL. Tel que décrit précédemment, ce concept est grandement disparate et englobe des déficits dans des sphères cognitives variables (Gainotti, 2010; Winblad et al., 2004). Dans la MA, l'atteinte des processus d'encodage et de consolidation en mémoire est majeure et prédominante. Une atteinte des autres domaines cognitifs, notamment les fonctions exécutives, praxiques, langagières et perceptivo-visuelles, est également documentée avec l'avancée de la maladie (Pasquier, 2002).

Des études longitudinales ont permis de mettre en évidence certaines fonctions cognitives et variables neuropsychologiques altérées dans la phase prodromale de la MA. Le premier domaine touché chez les individus qui développeront ce type de démence est généralement la mémoire épisodique. En effet, des déficits dans cette fonction ont été retrouvés jusqu'à six ans avant le diagnostic de MA (Albert, Blacker, Moss, Tanzi, & Mcardle, 2007; Backman, Small, & Fratiglioni, 2001; Drago et al., 2011). Également, le rappel différé en mémoire épisodique est rapporté comme étant un des marqueurs neuropsychologiques les plus efficaces afin de suivre l'évolution vers la démence (Perri, Serra, Carlesimo, & Caltagirone, 2007). Notons que ces déficits précoces ne se limitent pas à la mémoire verbale, puisqu'une étude a démontré une atteinte de la mémoire épisodique visuelle neuf ans avant que la MA ne soit diagnostiquée (Amieva et al., 2008).



Les fonctions exécutives déclinent aussi précocement dans le cours de la maladie. Gainotti, Quaranta, Vita, et Marra (2014) affirment qu'en compilant les résultats des études portant sur les prédicteurs neuropsychologiques de la conversion du TCL vers MA, on retrouve des déficits dans le rappel différé chez 75% des sujets TCL au premier temps de mesure et des atteintes sur le plan de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives chez 15% d'entre eux. D'autres auteurs démontrent qu'en couplant le score au rappel différé au score en fluence verbale, on obtient la variable neuropsychologique qui prédit le mieux la conversion vers la MA chez les sujets TCL (Drago et al., 2011; Riley et al., 2011). En fait, puisqu'elle repose entre autres sur l'élaboration de stratégies de catégorisation et de récupération, la fluence lexicale comporte une composante exécutive qui semble altérée chez certains sujets en voie de développer la MA, et ce, jusqu'à 12 ans avant le diagnostic de démence (Amieva et al., 2008). De surcroît, les déficits dans les fonctions exécutives semblent être spécifiquement associés à MA. Effectivement, les performances à ces épreuves sont plus déficitaires chez les individus ayant un TCL dont les déficits cognitifs globaux déclinent subséquemment et progressent vers les symptômes de la MA en comparaison aux TCL dont les déficits demeurent stables (Albert et al., 2007; Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001). Les résultats à une tâche de jugement de similitude faisant appel aux fonctions exécutives ont également été montrés plus faibles que ceux de sujets contrôles, à partir de 14 ans avant le début de la MA (Amieva et al., 2008). Ceci suggère que ces tâches pourraient dépister la MA à une phase prodromale. Ainsi, ces données mettent en évidence l'importance des atteintes mnésiques dans la phase prodromale de la MA, mais également l'apport des fonctions exécutives dans la prédiction du développement de ce type de démence. D'autres fonctions cognitives montrent des déficits dans la phase prodromale de la MA, telles que les capacités d'abstraction (Amieva et al., 2005; Elias et al., 2000), la mémoire sémantique (Wilson et al., 2012), les fonctions praxiques (Riley et al., 2011), les habilités attentionnelles (Summers & Saunders, 2012) et la vitesse de traitement (Tabert et al., 2006).

Bien que certains domaines cognitifs aient été identifiés comme étant sensibles à la phase prodromale de la MA et que les données issues de l'évaluation neuropsychologique puissent éclairer le pronostic, ces informations ne permettent pas de se prononcer de façon certaine sur l'évolution du TCL. Effectivement, il n'existe actuellement aucun test neuropsychologique fiable et validé dont le résultat permettrait de suivre la progression vers la démence (Drago et al., 2011). Pour ces raisons, plusieurs auteurs suggèrent que d'autres types d'évaluations, telles que l'électroencéphalographie et l'imagerie cérébrale, soient utilisées de pair avec l'évaluation neuropsychologique dans le but d'effectuer une prédiction plus fiable (Nordlund et al., 2008).

### 3.2 L'électroencéphalographie

L'électroencéphalographie est une technique non invasive qui consiste à poser des électrodes sur le scalp d'un sujet afin d'enregistrer l'activité cérébrale. Les variations de potentiels électriques ainsi captées représentent la sommation spatiale de potentiels post-synaptiques en provenance de larges réseaux neuronaux (Hamm, Heraud, Cassel, Mathis, & Goutagny, 2015). L'électroencéphalogramme (EEG) peut être enregistré durant le sommeil, pendant l'exécution d'une tâche ou au repos. Bien que cette méthode ne permette pas une aussi bonne résolution spatiale que d'autres techniques, elle offre une résolution temporelle supérieure puisqu'elle permet d'enregistrer un signal à une milliseconde près. Finalement, elle offre aussi l'avantage d'être peu coûteuse et facile d'accès (Hamm et al., 2015).

Pour permettre la comparaison entre des individus ou des groupes d'individus, l'information électrique captée par les électrodes peut être quantifiée selon diverses techniques. L'analyse spectrale est une approche mathématique basée sur la

transformation de Fourier, qui permet de décomposer le signal électrique en ses composantes de fréquence. Les bandes de fréquence classiques sont les suivantes : delta ( $0,5 \div 3,5$  Hz), thêta ( $3,5 - 7,5$  Hz), alpha ( $7,5 - 12,5$  Hz), bêta ( $12,5 - 32$  Hz) et gamma ( $> 32$  Hz). Ces bandes sont parfois segmentées en plus petites, afin de permettre l'analyse de changements plus précis. De plus, l'intensité du signal au sein de ces bandes peut s'exprimer en puissance absolue ( $\mu V^2/Hz$ ) ou relative (%). La puissance relative indique la proportion du spectre total occupée par chacune des bandes de fréquence, tandis que la valeur absolue représente la capacité du cerveau à engendrer un voltage pour une certaine bande de fréquence (Schomer & Da Silva, 2012). Ces informations sont complémentaires dans l'interprétation des résultats issus de l'analyse spectrale. L'analyse spectrale issue de l'EEG au repos est la plus utilisée dans le domaine du vieillissement pathologique (Hamm et al., 2015). De ce fait, les prochains paragraphes se concentreront sur les études ayant utilisé cette méthode.

L'EEG quantifié (EEGq) de l'état d'éveil permet de caractériser les différents stades d'atteinte cognitive et de distinguer le vieillissement normal du vieillissement pathologique (Drago et al., 2011). Par ailleurs, il est intéressant de constater que l'EEG des sujets âgés sains diffère de celui des sujets jeunes. Par exemple, une réduction de l'amplitude des rythmes alpha, notamment dans les régions pariétales, occipitales et temporales, est présente dans le vieillissement normal (Babiloni, Binetti, et al., 2006). En ce qui concerne la modulation dans les autres bandes de fréquences, les résultats sont moins congruents. En effet, certains auteurs ont montré une diminution de la puissance delta dans la région occipitale ainsi qu'une relation inversement proportionnelle entre l'âge et la proportion de fréquence delta et thêta chez les sujets en bonne santé (Hartikainen, Soininen, Partanen, Helkala, & Riekkinen, 1992). Pourtant, d'autres rapportent une augmentation de la bande de fréquence delta dans le vieillissement normal (Rossini, Rossi, Babiloni, & Polich, 2007).

Par contre, dans la MA et le TCL, on retrouve un patron d'atteinte distinct, caractérisé par un ralentissement de l'EEG à l'éveil. Dans le TCL, une plus grande puissance de thêta et une plus petite puissance d'alpha dans les régions postérieures et de bêta dans les régions frontale et frontotemporale sont observées, et ces différences augmentent progressivement avec l'avancée de la maladie (Babiloni et al., 2014; Drago et al., 2011; Jelic et al., 1996; Scrascia et al., 2014). De plus, ces mesures ont été associées avec des marqueurs connus de la MA (Stomrud et al., 2010). Entre autres, des corrélations ont été trouvées entre la puissance d'alpha et/ou de thêta et la performance cognitive (Babiloni, Binetti, et al., 2006; Grunwald et al., 2002; Luckhaus et al., 2008; van der Hiele et al., 2007), l'épaisseur corticale (Moretti, Paternico, Binetti, Zanetti, & Frisoni, 2014), le volume hippocampique (Babiloni, Frisoni, Pievani, et al., 2009; Grunwald et al., 2001) et l'APOe-ε4 (Babiloni, Benussi, et al., 2006). Lorsque la MA est diagnostiquée, le ralentissement de l'EEG est plus prononcé résultant à la fois d'une augmentation de la puissance dans les bandes de fréquences lentes (delta et thêta) et d'une diminution de la puissance dans les bandes de fréquences rapides (alpha et bêta) dans les régions postérieures (Babiloni, Binetti, et al., 2006; Jeong, 2004; Rossini et al., 2007). Ce phénomène serait attribuable à la fois aux déficits cholinergiques et à la mort d'axones et de neurones corticaux et sous-corticaux, ce qui entraînerait une déconnexion fonctionnelle (Scrascia et al., 2014). De plus, un lien causal entre la pathologie de la MA et les altérations électroencéphalographiques provient des études animales. En effet, une réduction des ondes thêta en provenance de l'hippocampe en plus d'une diminution des capacités mnésiques a été montrée suite à l'injection de  $\beta$ A dans cette région chez le rat (Villette et al., 2010). Ces résultats suggèrent que les marqueurs issus de l'EEG ne sont pas un épiphénomène, mais bien reliés au processus de neurodégénérescence qui définit la MA (Poil et al., 2013).

De ce fait, l'EEG s'est révélé utile dans la prédiction de la conversion du TCL vers la MA. Ainsi, l'augmentation de la puissance de  $\theta$  et la diminution de la puissance de  $\alpha$  dans les régions postérieures, telles que mesurées au temps d'évaluation initiale, permettent d'identifier les individus avec un TCL qui ont par la suite développé la MA, et ce avec des taux de prédiction se situant entre 69 et 90% (Luckhaus et al., 2008; van der Hiele et al., 2008). Entre autres, Jelic et al. (2000) ont obtenu un pourcentage de classification correct de 85% en utilisant la puissance des bandes  $\alpha$  et  $\theta$  de la dérivation temporo-occipitale. De plus, une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence  $\theta$  semble déjà présente chez des sujets sains présentant une plainte cognitive, et ce, sept ans avant leur diagnostic de TCL (Prichet et al., 2006). La combinaison de plusieurs marqueurs électroencéphalographiques donne également des résultats intéressants. Ainsi, Poil et al. (2013) ont suivi une cohorte de 86 patients diagnostiqués avec un TCL sur une période de deux ans, dont 25 ont développé la MA au terme de l'étude. En combinant les données de six biomarqueurs issus de l'EEG et dérivés des bandes  $\beta$  et  $\alpha$ , ils ont été en mesure de prédire la conversion de ces patients avec une spécificité de 82% et une sensibilité de 88%. Ces résultats laissent présager que l'EEG à l'éveil pourrait être un prédicteur intéressant de la conversion vers la MA. Il a aussi été proposé que l'augmentation du ratio  $\alpha_3/\alpha_2$  soit associé spécifiquement à cette conversion (Moretti, Frisoni, Binetti, & Zanetti, 2011). De plus, chez les individus avec TCL, un ratio  $\alpha_3/\alpha_2$  plus élevé a été associé à un amincissement cortical dans la région temporo-pariétale (Moretti et al., 2014), un volume hippocampique réduit, une atrophie de plusieurs noyaux et à une augmentation de l'activité  $\theta$  (Moretti, Paternico, Binetti, Zanetti, & Frisoni, 2012; Moretti, Prestia, Binetti, Zanetti, & Frisoni, 2013). Le ralentissement de l'EEG est toutefois le marqueur qui fait davantage consensus dans la littérature.

Cependant, un ralentissement de l'EEG est aussi retrouvé dans d'autres types de démences, telles que la démence à corps de Lewy et la maladie de Parkinson, et chez

d'autres populations cliniques, comme les traumatisés crâniens ou les victimes d'accident vasculaire cérébral, ce qui suggère que cette variable n'est pas spécifique à la MA (Hamm et al., 2015). De plus, l'EEGq ne s'est pas révélée assez précise pour permettre une prédiction et une classification individuelle de sujets ayant un TCL ou étant à risque de démence (Drago et al., 2011). D'autres outils d'investigation paraissent donc nécessaires pour atteindre cet objectif.

### 3.3 Les techniques d'imagerie cérébrale

Plusieurs études portant sur la phase prodromale de la MA ont eu recours à des techniques d'imagerie cérébrale pour tenter d'identifier les régions cérébrales dans lesquelles surviennent les changements les plus précoces dans un but pronostique. Les techniques les plus utilisées à cette fin sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP). L'IRM anatomique est une méthode sécuritaire, non invasive et fiable qui permet d'obtenir de l'information sur les structures cérébrales avec une excellente résolution spatiale (Rosa-Neto & Leuzy, 2008). La TEP et la TEMP sont des techniques d'imagerie fonctionnelle; elles sont plus invasives que l'IRM anatomique, puisqu'elles nécessitent l'injection d'un traceur radioactif, et leur résolution spatiale est limitée. Selon la nature du radiotraceur, ces technologies permettent de mesurer le niveau d'activité des neurones par la distribution régionale du débit sanguin cérébral ou celle de l'utilisation du glucose, l'intégrité des récepteurs pré ou post-synaptiques ou encore la détection de certaines molécules liées à la pathologie, telle que la  $\beta$ A (Rosa-Neto & Leuzy, 2008). Ces techniques d'imagerie fonctionnelle offrent une meilleure sensibilité que l'IRM anatomique, car elles permettent de visualiser les régions dont le fonctionnement est altéré (Park et al., 2012). L'IRM anatomique montre plutôt les régions où il y a eu une perte substantielle de neurones. Finalement, l'IRM fonctionnelle rend possible

l'étude des régions activées selon un décours temporel, par exemple, lors de l'exécution d'une tâche (Harrison, Burggren, Small, & Bookheimer, 2016).

Chez les personnes âgées cognitivement saines, on retrouve une augmentation de la perfusion dans les régions frontales et une diminution de la perfusion occipitale en comparaison avec les jeunes adultes (Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002). Également, l'asymétrie typiquement retrouvée dans les aires préfrontales des jeunes adultes lors de l'exécution de tâches complexes est réduite chez les sujets âgés, chez qui les régions sont impliquées de façon similaire bilatéralement (Cabeza et al., 2002). Ces différences sont considérées par certains auteurs comme reflétant des activités compensatoires, permettant de contrecarrer les déficits cognitifs qui surviennent avec l'âge (Cabeza et al., 2002; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008; Rypma & D'Esposito, 2000), tandis que d'autres l'expliquent par une difficulté à recruter des aires spécialisées (Li et Lindenberger, 1999).

Les changements de volume et de métabolisme rapportés dans le TCL et dans la MA diffèrent des processus ayant cours dans le vieillissement normal. Toutefois, le volume de l'hippocampe est réduit dans ces deux conditions et également chez les personnes âgées ne présentant pas d'atteinte cognitive, bien que dans une proportion moindre (Apostolova et al., 2012). Effectivement, dans la phase prodromale de la MA, une réduction du volume et du métabolisme de plusieurs régions impliquées dans la mémoire est bien documentée (Matsuda, 2007b). En plus de la perte neuronale dans l'hippocampe, une atrophie des régions avoisinantes situées dans le lobe temporal médian, soit le cortex enthorinal, l'amygdale et le gyrus parahippocampique, ainsi qu'un élargissement des ventricules progressent avec la maladie (Xu et al., 2000; Du et al., 2001; Bottino et al., 2002; Pannanen et al., 2004; Wolf et al., 2004). De plus, une épaisseur corticale réduite, un hypométabolisme et une baisse de débit sanguin cérébral dans les lobes temporaux et pariétaux, le cortex cingulaire et le précuneus ont été rapportés dans le TCL et les premiers stades de la



MA (Reiman et August, 2012; Nordberg, 2004; Coleman, 2005; Benson et al., 1983; Minoshima et al., 1997; Chélatat et al., 2002; Kogure, 2000; Okamura, 2002; Mosconi, 2004 ; Hirao, 2006). Certaines études se sont penchées plus spécifiquement sur la distinction entre les profils d'atteinte cérébrale dans le TCL-na et dans le TCL-a. Ces derniers montrent des déficits dans des aires typiquement atteintes dans la MA, soit une hypoperfusion dans le cortex cingulaire postérieur, le cortex pariétal et les hippocampes, et une perte de volume dans le lobe pariétal inférieur droit, le gyrus cingulaire et le cortex enthorhinal/périorhinal gauche, incluant l'hippocampe (Bell-McGinty et al., 2005; Chetelat et al., 2002; Nobili et al., 2008). Globalement, les régions atteintes dans le TCL sont très similaires à celles rapportées dans la MA et elles jouent un rôle important dans la mémoire. Entre autres, l'hippocampe est une structure clé dans l'encodage en mémoire épisodique et le précuneus a été rapporté comme étant une région activée durant la récupération mnésique. Quant au lobe temporal médian, il est impliqué à la fois dans les processus d'encodage et de consolidation (Cabeza & Nyberg, 2000).

La connaissance de l'ordre temporel dans lequel ont lieu les changements dans la MA est cruciale afin de développer des traitements préventifs et d'évaluer leur efficacité (Braskie & Thompson, 2014; Whitwell et al., 2007). L'accumulation de  $\beta$ A dans l'encéphale peut être documentée grâce à l'injection d'un radiotracer se liant spécifiquement à cette protéine. Plusieurs données indiquent que cette variable constitue le premier biomarqueur détectable dans le cours de la MA, et ce, jusqu'à 15 ans avant le diagnostic (Jack et al., 2010; Rowe et al., 2010). Lorsque la maladie est installée, cette agglomération est présente majoritairement dans les régions temporales, pariétales et frontales. Cependant, cette variable n'est pas spécifique à la démence de type Alzheimer, puisque 20 à 30% des personnes cognitivement saines présentent des taux anormaux de  $\beta$ A (Pontecorvo & Mintun, 2011). Subséquemment, des changements dans la perfusion cérébrale et le fonctionnement métabolique sont identifiables (Braskie & Thompson, 2014; Matsuda, 2007a); une hypoperfusion et un



hypométabolisme sont principalement retrouvés dans le cortex cingulaire, le cortex enthorinal, le précunéus et les aires frontales et limbiques (Nordberg, 2004; Coleman, 2005; Benson et al., 1983; Minoshima et al., 1997; Chélatat et al., 2002). Par la suite, l'atrophie du lobe temporal médian peut être observée jusqu'à 10 ans précédant le diagnostic de la MA (Tondelli et al., 2012) et un élargissement progressif des ventricules est documenté (Apostolova et al., 2012). Finalement, dans les stades plus avancés de la démence, l'atrophie s'étend dans presque tout le cortex, épargnant uniquement les cortex visuel et sensorimoteur (Chintamaneni & Bhaskar, 2012).

Les devis longitudinaux sur des cohortes de sujets sains ou ayant un TCL ont rendu possible l'identification des régions cérébrales dont l'atrophie permet de mieux prédire la conversion vers la MA. Ces structures sont en général les mêmes que celles retrouvées dans les études transversales et énumérées précédemment. Ainsi, l'atrophie dans le lobe temporal médian (incluant l'hippocampe, le cortex enthorinal et l'amygdale), le lobe pariétal (incluant le gyrus angulaire, le gyrus supramarginal et le précuneus), le lobe frontal (incluant le gyrus frontal inférieur et gyrus orbital), le gyrus parahippocampique et le cortex cingulaire permettent de déterminer avec des degrés de précision variables quelles personnes développeront une démence de type Alzheimer (Cho, Seong, Jeong, & Shin, 2012; Coupe et al., 2015; Cuingnet et al., 2011; Eskildsen, Coupe, Fonov, Pruessner, & Collins, 2015; Eskildsen et al., 2013; Peters, Villeneuve, & Belleville, 2014). Également, les baisses de perfusion ou de métabolisme dans ces mêmes régions, particulièrement dans le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et le lobe temporo-pariétal, ont été identifiées comme de bons prédicteurs de la conversion (Anchisi et al., 2005; Arbizu et al., 2013; Ewers et al., 2014; Habert et al., 2011; Hirao et al., 2005; Park et al., 2012). Dans leur méta-analyse, Yuan, Gu, et Wei (2009) ont comparé les mesures de validité intrinsèque de ces techniques d'imagerie cérébrale. Leurs résultats situent la sensibilité et la spécificité de l'IRM respectivement à 72,8% et 81,0%, celles de la TEP à 88,8% et 84,9%, et celles du TEMP à 83,8% et à 70,4%. D'après ces données, les propriétés de

la TEP semblent surpasser celle des autres outils. Toutefois, une revue de la littérature plus récente n'a pas révélé de différence entre la sensibilité de la TEP et du TEMP, alors qu'une plus grande spécificité a été démontrée pour cette dernière technique (86–90% vs 78%) (Davison & O'Brien, 2014).

Néanmoins, bien que les techniques d'imagerie cérébrale soient prometteuses dans la détection précoce de la MA, la sensibilité de ces outils est généralement faible (Eskildsen et al., 2013; Zhang et al., 2014). Ceci a pour conséquence clinique de ne pas pouvoir identifier sur une base individuelle toutes les personnes ayant un TCL qui développeront une démence de type Alzheimer et qui bénéficieraient d'interventions pharmacologiques ou non pharmacologiques précoces (Cuingnet et al., 2011). La quête de nouveaux marqueurs plus sensibles, spécifiques et fiables est donc toujours d'actualité et continue à faire l'objet de nombreux projets de recherche.

#### 4. Le sommeil et la maladie d'Alzheimer

##### 4.1 L'organisation et l'investigation du sommeil

Le sommeil est composé de deux états distincts : le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP). Le sommeil lent commence dès l'endormissement et est alterné avec des périodes de sommeil paradoxal, formant les différents cycles du sommeil. Dans une nuit, on compte typiquement quatre à cinq cycles d'une durée de 70 à 120 minutes, dont la composition se modifie avec l'avancée de la nuit. Ainsi, la durée des périodes de sommeil lent profond diminue au courant de la nuit au profit du sommeil lent plus léger (stade 2) et du sommeil paradoxal. Le sommeil lent et le SP sont définis en terme de caractéristiques électrophysiologiques distinctes, qui peuvent être mesurées par le biais de la polysomnographie (PSG) (Pace-Schott & Hobson, 2002). Celle-ci permet de quantifier les différents stades du sommeil, d'obtenir des informations quantitatives sur le sommeil, ainsi que de diagnostiquer certains troubles

du sommeil. Elle comprend l'enregistrement simultané de l'activité électrique cardiaque, cérébrale et musculaire, ainsi que des données respiratoires. En plus de l'EEG, la PSG comprend donc essentiellement l'électromyogramme, qui mesure le tonus musculaire du menton et des membres, et l'électro-oculogramme, qui capte les mouvements des yeux (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, Quan, & Medicine, 2007).

Le SL, est divisé en trois stades qui correspondent à l'accroissement de la profondeur du sommeil. Le stade I est celui de l'endormissement, lors duquel le sommeil est le plus léger. Il est caractérisé par une baisse de la fréquence de l'EEG, une diminution du tonus musculaire, un roulement lent des yeux sous les paupières et une baisse de la fréquence cardiaque (Fisch, 2007). Les complexes K et les fuseaux de sommeil sont des ondes typiques du stade II, observables à l'EEG. Le complexe K est une onde biphasique de grande amplitude comportant un pic négatif suivi d'un pic positif, tandis qu'un fuseau est une série d'ondes régulières d'une fréquence de 12 à 16 Hz. Lors du stade II, le tonus musculaire est diminué par rapport au stade I, mais le roulement des yeux peut demeurer (Fisch, 2007). Dans le stade N3, nommé sommeil lent profond ou sommeil à ondes lentes, la présence d'ondes lentes de haut voltage et de basse fréquence est caractéristique, signe d'une activité neuronale synchronisée. Un léger tonus musculaire est souvent présent lors du sommeil lent profond, bien que plus faible qu'en stade I, et les mouvements oculaires sont absents (Fisch, 2007).

Le SP est distinct du SL. Il est caractérisé par la présence d'une atonie complète des muscles du menton et de mouvements oculaires rapides (Carskadon & Dement, 2017). Contrairement au SL, l'EEG y est irrégulier, de basse amplitude et de fréquence rapide, comparable au tracé observé à l'EEG d'éveil. En résumé, le SP peut être considéré comme un état où « le cerveau est activé dans un corps paralysé » (Carskadon & Dement, 2017). Les sujets qui sont réveillés dans ce stade rapportent des rêves détaillés et vivides, bien que des rêves au contenu moins précis surviennent également en SL. Typiquement, une nuit de sommeil est composée

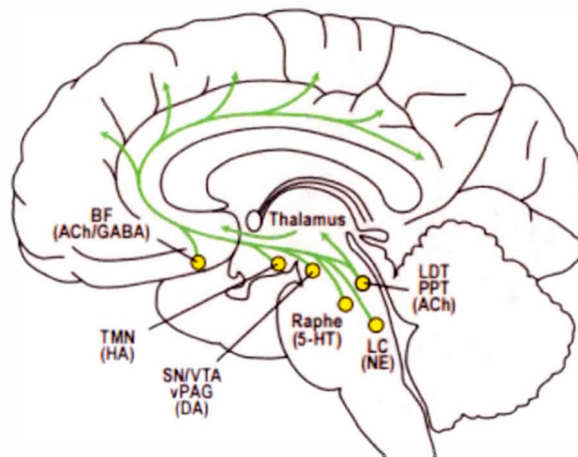
approximativement de 5% de stade I, de 45 à 55% de stade II, de 13 à 23% de stade N3 et de 15 à 20% de SP (Rechtschaffen & Kales, 1968).

#### 4.2 La neurophysiologie de l'éveil et du sommeil

Chez les mammifères, l'éveil est un processus complexe et global impliquant plusieurs systèmes physiologiques, tels que les systèmes autonomes, moteurs, endocriniens et sensoriels (Siegel, 2011). Également, plusieurs systèmes neurochimiques favorisent cet état par le biais de projections en provenance du tronc cérébral vers le diencephale, le système limbique et le néocortex (Figure 2; Espana & Scammell, 2011). Par exemple, les neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert, situé dans le prosencéphale, génèrent les rythmes rapides de l'EEG via leurs projections vers le néocortex et le système limbique. Les neurones cholinergiques du tronc cérébral, situés dans les noyaux pédonculo-pontin et dorso-latéral, contribuent aussi aux mécanismes impliqués dans l'éveil en libérant de l'acétylcholine dans des régions sous-corticales telles que le thalamus, l'hypothalamus et le prosencéphale. Le prosencéphale contient également des neurones qui produisent le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans le cerveau, soit l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Celui-ci permet d'activer le cortex en réduisant l'activité des interneurons corticaux inhibiteurs. De plus, les régions corticales et sous-corticales sont excitées par des neurotransmetteurs monoaminergiques, situés principalement dans la formation réticulée et autour de cette structure (Siegel, 2011). Notamment, la noradrénaline, produite majoritairement par le locus cœruleus, est impliquée dans l'activation de l'éveil lors de situations requérant un haut niveau d'attention ou faisant appel au système parasympathique. La sérotonine, en provenance du noyau dorsal du raphé, module plusieurs aspects du comportement, tels que l'humeur, l'appétit et l'agressivité. En outre, la dopamine promeut l'état d'éveil lors de situations d'apprentissage, de motivation, de récompense et d'activité physique. Celle-ci est

synthétisée majoritairement par la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et la substance grise périaqueducale (Espana & Scammell, 2011). L'histamine, produite exclusivement par le noyau tubéromamillaire, joue également un rôle important dans l'état d'éveil en favorisant l'attention et augmentant les performances psychomotrices via l'innervation d'une partie majeure du prosencéphale basal et du tronc cérébral, en plus de l'hypothalamus et le néocortex. Finalement, l'hypocrétine, libérée par les neurones de l'hypothalamus, et le glutamate, le neurotransmetteur exciteur le plus important, sont aussi grandement impliqués dans le maintien de l'état d'éveil. Leurs sites d'action sont étendus dans l'ensemble du cerveau (Siegel, 2011).

Figure 1.2 Systèmes neurochimiques impliqués dans l'état d'éveil, reproduit avec la permission de Wolters Kluwer Health



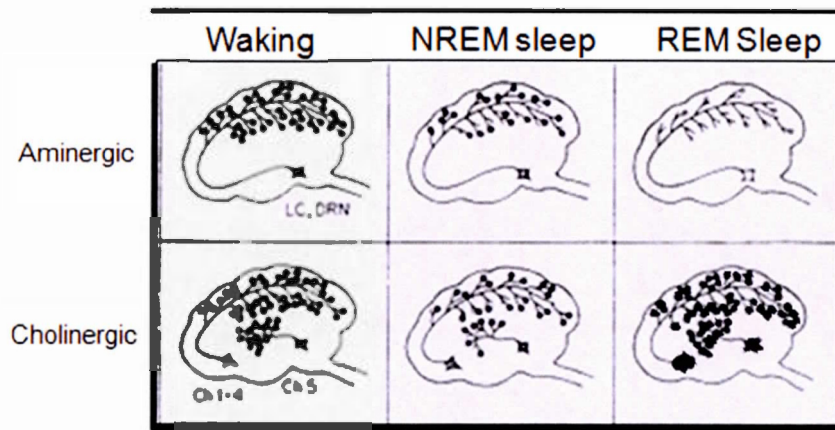
BF : prosencéphale basal; ACh : acétylcholine; GABA :  $\gamma$ -aminobutyrique; TMN : noyau tubéromamillaire; HA : histamine; SN : substance noire; VTA : aire tegmentale ventrale; vPAG : substance grise périaqueducale ventrale; DA : dopamine; Raphe : noyau dorsal du raphé; 5-HT : sérotonine; LC : locus coeruleus; NE : noradrénaline; LDT : noyau dorso-latéral; PPT : noyau tegmental pédonculo-pontin

Le sommeil est un processus dynamique qui s'ajuste selon les besoins de l'organisme. Ainsi, il est contrôlé par deux mécanismes, soit les processus circadiens, qui dépendent de la luminosité, et les processus homéostatiques, qui résultent du besoin accru de sommeil proportionnel aux nombres d'heures d'éveil. L'aire préoptique contient des neurones primordiaux pour le déclenchement du sommeil et la régulation du cycle veille/sommeil (Siegel, 2011). En effet, celle-ci regroupe une grande densité de neurones actifs lors du sommeil et très peu sollicités durant l'éveil. Durant le sommeil, les noyaux préoptique ventrolatéral et médian inhibent les neurones aminergiques du tronc cérébral grâce à des neurones GABAergiques. Inversement, durant l'éveil, les systèmes aminergiques du tronc cérébral sont activés, produisant une l'inhibition du noyau préoptique ventrolatéral. Ainsi, l'inhibition mutuelle de ces deux systèmes permet de promouvoir un éveil complet et de consolider les épisodes de sommeil (Espana & Scammell, 2011).

Tandis que l'acétylcholine, la dopamine, le GABA et le glutamate sont présents à la fois durant l'éveil et le sommeil paradoxal, la noradrénaline, la sérotonine, l'histamine et l'hypocrétine sont beaucoup moins libérées durant le SL et silencieuses durant le SP. Ce sont les neurones de l'aire préoptique qui freinent la libération des monoamines, soit la noradrénaline et de la sérotonine via leurs connexions avec le locus coeruleus et le noyau dorsal du raphé et l'histamine grâce à leurs projections vers le noyau tubéromamillaire (Siegel, 2011). La dopamine est cependant plus synthétisée à l'éveil que durant le SP. Par contre, l'inverse est observé pour l'acétylcholine, qui est plus présente durant le SP que lors de l'éveil et du SL (Figure 3) (Kodama, Takahashi, & Honda, 1990; Siegel, 2011). En effet, les neurones cholinergiques du prosencéphale basal et du tronc cérébral déchargent plus rapidement durant le SP et la transmission cholinergique est augmentée dans certaines régions, telles que l'hippocampe et la formation réticulée (Vazquez & Baghdoyan, 2001).



Figure 1.3 L'activation aminergique et cholinergique en fonction des états de conscience, modifié avec la permission de Webmed limited

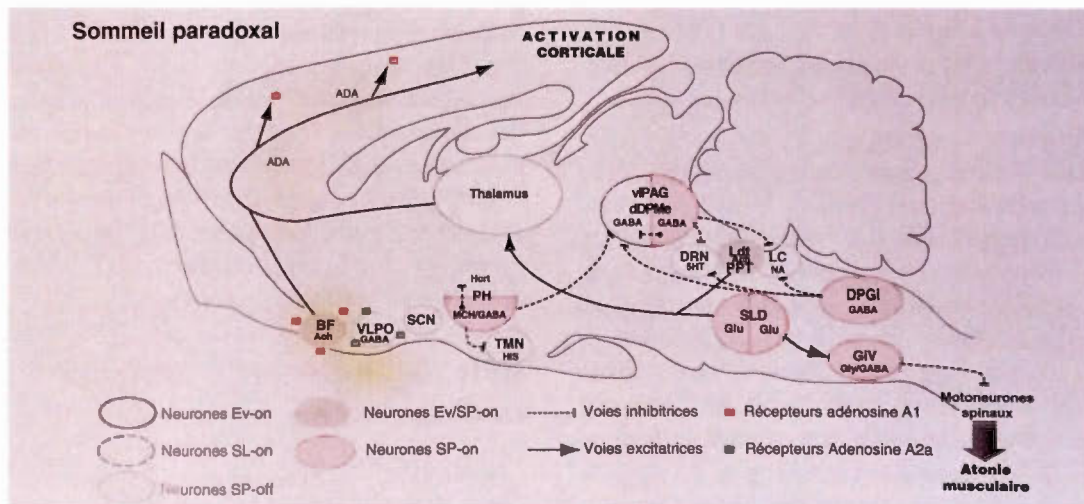


Aminergic : activation aminergique (sérotonine, noradrénaline, histamine, dopamine);  
 Cholinergic : activation cholinergique; Waking : éveil; NREM sleep : sommeil non-paradoxal; REM sleep : sommeil paradoxal

Les neurones monoaminergiques et cholinergiques de la jonction mésopontine interagissent pour créer l'alternance entre les stades de sommeil non paradoxal et paradoxal. Lorsque le SP débute, l'inhibition aminergique est bloquée et l'excitabilité cholinergique atteint un niveau maximum dû à deux populations de neurones : les neurones cholinergiques localisés dans les noyaux tegmentaires sublatéro-dorsal et pédonculo-pontin projettent vers le thalamus, l'hypothalamus et le prosencéphale basal, et les neurones cholinergiques situés dans le prosencéphale basal projettent vers le cortex et le système limbique (Pace-Schott & Hobson, 2002; Siegel, 2011). Ces neurones sont jugés responsables de l'activation corticale et de l'atonie musculaire spécifiques à ce stade de sommeil (Billiard & Dauvilliers, 2012; Espana & Scammell, 2011). De plus, des preuves plus récentes ont révélé la présence d'un circuit mutuellement inhibiteur entre le noyau sublatéro-dorsal, activé durant le SP, et la substance grise périaqueducule et le tegmentum pontin latéral, désactivés durant ce

stade de sommeil (Figure 4). Ces voies seraient dépendantes de la transmission GABAergique, glutamatergique et cholinergique et garantes de la transition entre le SL et le SP; elles contribueraient elles aussi à l'inhibition des motoneurones spinaux et à l'activité EEG typique du SP (Luppi, Clement, Valencia Garcia, Brischoux, & Fort, 2013). L'hypocrétine, quant à elle, renforce vraisemblablement les systèmes mutuellement inhibiteurs de l'éveil/sommeil et du sommeil non paradoxal/paradoxal décrits précédemment, possiblement en augmentant l'activité des systèmes impliqués dans l'éveil et en excitant des neurones qui suppriment le SP (Espana & Scammell, 2011).

Figure 1.4 Voies activées et désactivées durant le sommeil paradoxal, reproduit avec la permission de Elsevier Masson



BF : prosencéphale basal; VLPO : noyau ventrolatéral préoptique; SCN : noyau suprachiasmatique; PH : hypothalamus postérieur; TMN : noyau tubéromammillaire; vPAG : substance grise périaqueducule ventro-latérale; dDPMé : noyau profond reticulé méencéphalique dorsal ; DRN : noyau raphé dorsal; Ldt : noyau tegmental dorso-latéral; PPT : noyau tegmental pédonculo-pontin; SLD : noyau tegmental sublatéro-dorsal; LC : locus cœruleus; DPGi : noyau reticulé dorsal paragigantocellulaire; GiV : noyau gigantocellulaire ventral ; Ach : acétylcholine; GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique; MCH : hormone concentrant la mélanine; HIS : histamine; 5HT : sérotonine; NA : noradrénaline; Gly : glycine



### 4.3 Le sommeil et le vieillissement sain et pathologique

Environ 40% des personnes âgées se plaignent de problèmes de sommeil (Beaulieu-Bonneau & Hudon, 2009b). Ceux-ci sont souvent liés à la présence de comorbidités, mais aussi aux changements physiologiques qui accompagnent le vieillissement, modifiant son architecture. En effet, les personnes âgées présentent davantage de difficulté à maintenir un sommeil continu, ce qui se traduit par un nombre d'éveils plus élevé en comparaison aux adultes d'âge moyen. Également, le pourcentage de sommeil lent profond diminue avec l'âge au profit des stades I et II, mais la proportion de SP reste inchangée dans le vieillissement normal (Redline et al., 2004). En outre, une altération de certains marqueurs du sommeil dans l'EEG est visible (Bliwise & Scullin, 2017). Par exemple, l'amplitude et le nombre de complexes K ainsi que l'amplitude, la densité et la longueur des fuseaux tendent à diminuer avec l'avancée en âge, de même que le nombre et l'intensité des mouvements oculaires rapides typiques du SP. En ce qui concerne le sommeil lent profond, une diminution de l'amplitude des ondes delta, principalement dans les régions frontales, mais aussi dans les régions centrales, pariétales et occipitales, est également un des impacts connus du vieillissement sur le sommeil. Les ondes lentes sont associées aux processus de consolidation en mémoire, tandis que les fuseaux pourraient être impliqués dans la potentialisation à long terme (Hobson & Pace-Schott, 2002). Ce mécanisme est présumé sous-tendre les changements de plasticité neuronaux associés avec l'apprentissage et la mémoire. Ainsi, l'étude du sommeil devient intéressante dans la détection des troubles cognitifs et du vieillissement pathologique (Bliwise & Scullin, 2017).

Les difficultés de sommeil sont effectivement rapportées comme étant un des quatre symptômes neuropsychiatriques les plus fréquents dans le TCL (Beaulieu-Bonneau & Hudon, 2009b). Celles-ci sont caractérisées par un plus grand délai d'endormissement et de plus nombreux éveils, causant une réduction du temps et de la qualité de

sommeil (Yu, Mahendran, Rawtaer, Kua, & Feng, 2016). Sur le plan électrophysiologique, une réduction du nombre de fuseaux dans les régions frontales est observée dans le TCL-a. De plus, une diminution du pourcentage de sommeil lent profond et de SP et une plus grande latence au SP ont été identifiées dans cette population en comparaison à des individus cognitivement intacts du même âge. Les sujets avec un TCL-a présentent moins de puissance dans la bande thêta dans le SL et dans la bande delta lors du SP et du SL, suggérant une atteinte des processus de consolidation en mémoire. En effet, ces marqueurs corrélerent avec la performance en mémoire après une nuit de sommeil (Westerberg et al., 2012). En outre, Mander et al. (2015) ont établi un lien entre l'augmentation de bêta-amyloïde et la diminution du sommeil lent profond et des performances en mémoire. L'altération de ce type de sommeil pourrait donc expliquer le déclin de la mémoire dans les processus de vieillissement pathologique. Pourtant, peu d'études à ce jour ont exploré les modifications de l'EEG dans le TCL.

La neurodégénérescence des voies contrôlant le sommeil et la présence de comorbidités sont jugées responsables des difficultés de sommeil dans la MA, présentes chez jusqu'à 45% des individus (Peter-Derex, Yammine, Bastuji, & Croisile, 2015). Ces difficultés sont corrélées avec la sévérité de la démence, et le patron de sommeil observé montre des changements similaires à ceux présents dans le vieillissement normal et dans le TCL, mais d'une intensité plus élevée (Bombois, Derambure, Pasquier, & Monaca, 2010). Ainsi, on observe une plus grande fragmentation du sommeil, caractérisée par des éveils nocturnes plus fréquents et plus longs, en plus de difficultés d'endormissement et de réveils précoces (Petit, Montplaisir, Kent St. Louis, & Boeve, 2017). Par conséquent, une somnolence diurne est rapportée chez plusieurs patients. Cette variable a d'ailleurs été associée avec un risque accru de démence dans la population générale, soit deux fois plus que chez les personnes âgées non somnolentes (Benito-Leon, Bermejo-Pareja, Vega, & Louis, 2009). L'analyse de l'hypnogramme des personnes atteintes de la MA montre une

diminution drastique du sommeil lent profond, de pair avec une augmentation du stade I. L'EEG indique des dysfonctions du stade II, les complexes K et les fuseaux de sommeil étant malformés, ralentis, raccourcis et plus rares par rapport aux sujets sains du même âge. Étant donné ces changements électrophysiologiques, les différents stades du SL sont plus difficilement différenciables les uns des autres (Petit et al., 2017).

Bien que la durée du SP soit moindre dans ce type de démence en comparaison avec le vieillissement normal, d'autres variables du SP, telles que la latence, la densité, l'atonie musculaire et les mouvements oculaires rapides, semblent inchangées (Petit et al., 2017). Toutefois, l'étude de l'EEG du SP dans la MA a fait l'objet d'une série de publications dans les années quatre-vingt-dix. En effet, l'intérêt du sommeil paradoxal réside dans le fait que ce stade de sommeil dépend davantage de la transmission cholinergique que l'éveil. Tel que décrit précédemment, plusieurs systèmes sont impliqués dans l'activation corticale qui caractérise l'éveil (Jones, 2005). Toutefois, les neurones cholinergiques sont activés de façon plus importante durant le SP que durant l'éveil, et les systèmes noradrénergique, sérotoninergique et histaminergique ne sont pas actifs durant le SP, tandis que la dopamine y est moins sécrétée qu'à l'éveil (Kodama et al., 1990; Lee, Hassani, Alonso, & Jones, 2005; McGinty & Szymusiak, 2011; Vazquez & Baghdoyan, 2001). Or, le système cholinergique est atteint précocement dans la MA, ce qui laisse supposer que le SP est un état plus sensible aux changements pathologiques ayant lieu dans cette maladie. Dans le but de tester cette hypothèse, Petit, Montplaisir, Lorrain, et Gauthier (1992) ont évalué l'intégrité de l'EEG en SP chez des patients diagnostiqués avec une MA à des stades légers à modérés. À l'aide d'un ratio dérivé des mesures d'EEG et calculé à partir de l'activité des bandes delta et thêta sur l'activité des bandes bêta et alpha, ils ont montré un ralentissement plus important dans les régions temporales de ces sujets, en comparaison à un groupe témoin. Une des conclusions les plus importantes de leurs études est que ce ralentissement est plus important pour l'EEG

en sommeil paradoxal que pour l'EEG à l'éveil. En effet, cette première mesure permet de classer correctement plus de sujets, soit de 90,4 à 100% avec les mesures issues du SP en comparaison avec 80,8 à 93,8% avec les données dérivées de l'éveil (Hassainia, Petit, Nielsen, Gauthier, & Montplaisir, 1997). De plus, les régions affectées par le ralentissement de l'EEG en SP correspondent aux régions présentant une diminution du flot sanguin cérébral et qui sont connues pour avoir un plus grand nombre de pertes cellulaires dans la MA (Petit, Lorrain, Gauthier, & Montplaisir, 1993). Finalement, l'EEG en SP (mais pas l'EEG d'éveil) est corrélé avec l'état cognitif et l'asymétrie interhémisphérique du flot sanguin cérébral (Montplaisir, Petit, McNamara, & Gauthier, 1996). Plus récemment, les variables dérivées du SP ont été rapportées comme étant efficaces pour différencier la MA de la dépression majeure et du vieillissement normal chez les personnes âgées (Dykierik et al., 1998) et de la démence fronto-temporale (Kundermann et al., 2011). Ces résultats supportent donc le postulat selon lequel il existe un lien entre la MA et le SP, étant donné le rôle primordial de la neurotransmission cholinergique dans le SP et dans la pathogenèse de la MA.

Puisqu'une atteinte étendue du système cholinergique a été également mise en évidence dans le TCL-a et chez les individus avec un TCL ayant développé subséquemment la MA (Grothe et al., 2010; Haense et al., 2012), l'étude du SP pourrait se révéler intéressante dans cette condition. Malgré cela, bien que plusieurs études se soient attardées aux mesures issues de l'éveil comme marqueur prédictif de la démence avec des taux de succès variables, aucune étude à ce jour ne s'est intéressée aux mesures dérivées du sommeil paradoxal comme marqueur de la phase prodromale de la démence de type Alzheimer.

## 5. Objectifs et hypothèses de recherche

Le but de la thèse est de tester l'hypothèse selon laquelle l'EEGq et la TEMP mesurés en SP seraient des marqueurs plus précis du TCL-a que ces mêmes mesures prises à l'éveil. La validation de cet outil dans le TCL-a pourrait permettre l'émergence d'un nouveau marqueur pronostique de la MA. Pour répondre à cet objectif, deux collectes de données distinctes ont été réalisées, soit une pour chacun des articles présentés au deuxième chapitre de la thèse. Les objectifs et hypothèses spécifiques de chacun des articles sont les suivants :

### Article 1 :

**Objectif :** Évaluer si l'EEGq en SP peut discriminer les sujets TCL-a des sujets TCL-na et des sujets témoins, et ce, avec plus de précision que l'EEG d'éveil.

**Hypothèse :** Le ratio de ralentissement EEG global [delta + thêta] / [alpha +bêta] en SP sera plus élevé pour les régions temporales et frontales chez les sujets TCL-a, en comparaison aux sujets TCL-na et aux sujets témoins. De plus, l'EEGq en SP discriminera mieux les sujets TCL-a des sujets témoins que l'EEGq à l'éveil.

### Article 2 :

**Objectif :** Évaluer si les mesures de perfusion cérébrale obtenue par la TEMP en SP peuvent discriminer les sujets TCL-a des sujets témoins avec une plus grande précision que les mesures de perfusion prises à l'éveil.

**Hypothèse :** Les mesures de perfusion cérébrales dérivées du SP permettront de mieux discriminer les sujets TCL-a des sujets témoins que les mesures de perfusion obtenues à l'éveil.

CHAPITRE II  
MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

## 1. Article 1

## Quantitative EEG of rapid-eye-movement sleep: a marker of amnestic mild cognitive impairment

Pauline Brayet, MSc,<sup>1,2</sup> Dominique Petit, PhD,<sup>1,3</sup> Birgit Frauscher, MD,<sup>4</sup> Jean-François Gagnon, PhD,<sup>1,2</sup> Nadia Gosselin, PhD,<sup>1,5</sup> Katia Gagnon, BSc,<sup>1,2</sup> Isabelle Rouleau, PhD,<sup>2,6</sup> Jacques Montplaisir, MD, PhD<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>*Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montreal, Canada*

<sup>2</sup>*Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Canada*

<sup>3</sup>*Department of Psychiatry, Université de Montréal, Canada*

<sup>4</sup>*Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Austria*

<sup>5</sup>*Department of Psychology, Université de Montréal, Canada*

<sup>6</sup>*Neurology Service, Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montreal Canada*

**Publié dans :** Clinical EEG Neuroscience (2016), 47(2), 134-141. doi:10.1177/1550059415603050

## Abstract

The basal forebrain cholinergic system, which is impaired in early Alzheimer's disease (AD), is more crucial for the activation of rapid-eye-movement (REM) sleep electroencephalogram (EEG) than it is for wakefulness. Quantitative EEG from REM sleep might thus provide an earlier and more accurate marker of the development of AD in MCI subjects than that from wakefulness. To assess the superiority of the REM sleep EEG as a discrimination tool for preclinical AD, 22 subjects with amnesic mild cognitive impairment (a-MCI;  $63.9 \pm 7.7$  years), 10 subjects with nonamnesic MCI (na-MCI;  $64.1 \pm 4.5$  years) and 32 controls ( $63.7 \pm 6.6$  years) participated in the study. Spectral analyses of the waking EEG and REM sleep EEG were performed and the  $[(\delta + \theta)/(\alpha + \beta)]$  ratio was used to assess between-group differences in EEG slowing. The a-MCI subgroup showed EEG slowing in frontal lateral regions compared to both na-MCI and control groups. This EEG slowing was present in wakefulness (compared to controls) but was much more prominent in REM sleep. Moreover, the comparison between amnesic and non-amnesic subjects was found significant only for the REM sleep EEG. There was no difference in EEG power ratio between na-MCI and controls for any of the 7 cortical regions studied. These findings demonstrate the superiority of the REM sleep EEG in the discrimination between a-MCI and both na-MCI and control subjects.

**Keywords:** Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, quantitative EEG, sleep, REM sleep



## 1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the first cause of dementia worldwide. However, the lack of reliable markers for early AD detection is a major obstacle for the development of treatments that could slow the progression of this disease<sup>1</sup>. The identification of at-risk subjects at the preclinical phase would result in an even better prevention of neurodegeneration. Researchers have thus focused their attention on the predementia phase of AD termed mild cognitive impairment (MCI). MCI is commonly defined as a period in which the individual shows significant impairment in one or multiple cognitive domains, but with overall preserved activities of daily living<sup>2</sup>. Two main subtypes of MCI have been identified depending on the presence or absence of memory impairments: amnesic MCI (a-MCI) and nonamnesic MCI (na-MCI). The a-MCI subtype has been shown to have a higher conversion rate to AD than the na-MCI subtype<sup>3</sup>. Depending on the duration of the follow-up period (4 to 7 years), the rate of conversion for a-MCI subjects ranges between 34 and 57% whereas that of na-MCI subjects is between 22 and 32%<sup>3-7</sup>.

It had previously been shown that quantitative EEG (qEEG) derived from rapid-eye-movement (REM) sleep was a better diagnostic tool than qEEG derived from wakefulness to discriminate mild to moderate AD subjects from age-matched healthy controls<sup>8,9</sup>. The regions affected by EEG slowing in REM sleep (temporal, parietal and, to a lesser degree, frontal regions) were the same that were found to have a decreased cerebral blood flow or glucose metabolism<sup>10</sup> (and for meta-analyses, see<sup>11,12</sup>) and a greater loss of cells (for meta-analysis see<sup>11</sup>) in AD. Furthermore, REM sleep qEEG in mild to moderate AD subjects was correlated with the cognitive status and the interhemispheric asymmetry of cerebral blood flow assessed by single photon emission computed tomography (SPECT)<sup>13</sup>. These results were not found for wakefulness qEEG in the same subjects<sup>13</sup>. The superiority of REM sleep

over wakefulness to identify AD-related neurodegeneration is probably due to the fact that the basal forebrain cholinergic neurons (the first to degenerate in AD) are usually more active during that state than during wakefulness<sup>14-17</sup> and that cholinergic activity during that state is not as masked by other activating neurotransmitter systems as it is during wakefulness. In addition to the cholinergic system, the noradrenergic, histaminergic, dopaminergic, glutamatergic and hypocretinergic systems are involved in the cortical activation that characterizes wakefulness whereas, in REM sleep, the noradrenergic, serotonergic, hypocretinergic and histaminergic systems are shut down (for review, see<sup>18</sup>).

The aim of this study was to compare qEEG derived from both wakefulness and REM sleep in healthy controls and MCI subjects. Our hypothesis was that REM sleep qEEG will allow a better discrimination between controls and MCI in comparison with wakefulness, particularly for the amnesic subgroup.

## 2. Methods

### 2.1 Subjects

Twenty-two subjects with a-MCI (18 men;  $63.9 \pm 7.7$  years), 10 subjects with na-MCI (4 men;  $64.1 \pm 4.5$  years) and 32 healthy controls (22 men;  $63.7 \pm 6.6$  years) from the community were included in the study at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Subjects were recruited by advertisement. Inclusion criteria were: age between 55 and 75 years and completion of at least 7 years of schooling. Exclusion criteria were: presence of dementia (DSM-5<sup>19</sup>), sleep apnea syndrome (defined as a combined apnea-hypopnea index (AHI: >15 per hour of sleep), narcolepsy, excessive daytime somnolence (defined as an Epworth Sleepiness Scale score >10), REM-sleep behavior disorder, major psychiatric disorders, alcohol or drug abuse, history of

stroke or brain injury, uncontrolled hypertension or diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, brain tumor, encephalitis, or EEG abnormalities suggestive of epilepsy. Use of cholinergic or neuroprotective agents was also considered as an exclusion criterion, as they known to affect cognition. Moreover, all subjects were required to be free from any medication known to influence sleep architecture or EEG for at least 2 weeks before their polysomnographic (PSG) recording, including hypnotics, psychostimulants, neuroleptics and anticonvulsant drugs. The hospital ethics committee approved the research protocols. All participants gave their written informed consent and received a small financial compensation for their participation.

## *2.2 Neuropsychological assessment and MCI diagnosis*

All subjects underwent a complete neuropsychological assessment including the Mini-Mental State Examination (MMSE<sup>20</sup>). Subjects with dementia such as AD, dementia with Lewy bodies, vascular dementia and frontotemporal dementia were excluded. The MCI diagnosis was based on the following criteria: (1) objective evidence of cognitive decline defined as a performance rated more than or equal to 1.5 standard deviation below the standardized mean on at least two tests (or variables) in one cognitive domain (see Table 1 for list of diagnostic cognitive tests); (2) cognitive decline not better explained by a medical or psychiatric condition or by substance abuse; and (3) preserved activities of daily living of past and present capacity (i.e., housekeeping, shopping, meal preparation, medication management, finances, transportation). Because we wanted to test the sensitivity of the REM sleep EEG measure and evaluate very early MCI, we choose not to include the presence of a complaint in our diagnostic criteria. Three cognitive domains were defined: (1) verbal learning and memory, (2) attention and executive functions, and (3) visuospatial abilities. The MCI group was then divided into: 1) a-MCI if they had significant impairment in memory with or without impairment in other cognitive domains and 2) na-MCI if they had normal performance in memory but impairment in at least one

other cognitive domain. As a result, 22 subjects were classified as a-MCI and 10 were classified as na-MCI.

### *2.3 Polysomnographic recording and waking EEG*

PSG was recorded for one night with a Grass polygraph (amplifier gain 10,000; bandpass 0.3-100 Hz) and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using the Harmonie software (Stellate Systems, Montreal, Canada). EEG was recorded by means of nineteen electrodes placed according to the international 10-20 system in reference to linked ears with a 10 k $\Omega$  resistance. The montage also included bilateral electrooculograms, and chin electromyography (EMG) leads for sleep staging. Respiration was monitored using a nasal canula, with thoracic and abdominal strain gauges and pulse oxymetry. Periodic leg movements during sleep (PLMS) were measured through surface EMG electrodes placed 3 cm apart on the right and left anterior tibialis muscles. Sleep stages, apneas, hypopneas and microarousals (MA) were visually scored on 30-second epochs according to standard criteria<sup>21</sup>. PLMS were scored according the criteria set by the International RLS Study Group<sup>22</sup>. PSG variables included sleep latency and efficiency, sleep duration, number and total duration of awakenings, sleep stage duration and percentage, PLMS index, AHI and MA index. The waking EEG was recorded for 10 min at least 30 min after the subject's awakening in the morning to avoid the sleep inertia period. Subjects were lying in bed with their eyes closed and were asked to open their eyes periodically to prevent drowsiness.

### *2.4 Quantitative EEG*

Spectral analyses of waking EEG and REM sleep EEG were performed using the Harmonie software (Stellate Systems, Montreal, Canada). Fast Fourier Transforms with cosine tapering were performed on 4-second artifact-free sections (120 seconds in total), yielding a spectral resolution of 0.25 Hz. The waking EEG sample included the first artifact-free sections encountered. The REM sleep

EEG sample consisted of an equal number of sections that were both free from muscle and eye artifacts and clearly positioned between two bursts of REMs in each of the REM periods. When too many artifacts prevented the selection of 120 seconds in a given state, a minimum of 60 seconds were selected. The selection of the EEG sections to be analyzed was performed blind to the cognitive status of the subjects, and three expert electroencephalographers reviewed and agreed on the choice of each of the sections. Absolute and relative EEG power for each lead was calculated in eight frequency bands: delta (0.5-4.0 Hz), theta (4.0-8.0 Hz), alpha (8.0-12.0 Hz) and beta (12.0-32.0 Hz). The  $[(\text{delta}+\text{theta})/(\text{alpha}+\text{beta})]$  ratio was calculated for each state as an index of cortical slowing, as was done in previous studies of mild to moderate AD<sup>8,9,23</sup>. In order to prevent muscle artifacts to interfere with the EEG, a digital filter set at 32.5 Hz with practically no roll-off (100% of signal is present at 32 Hz) was applied to all the recordings. In cases of major artifacts on a given lead, data from that lead were excluded from further analysis. Because no significant asymmetry in total activity was found, homologous leads were pooled, and seven cortical regions were considered for quantitative EEG analysis (frontal: F3 and F4, frontal lateral: F7 and F8, central: C3 and C4, parietal: P3 and P4, anterior temporal: T3 and T4, posterior temporal: T5 and T6 and occipital: O1 and O2).

### *2.5 Statistical analyses*

The normality of the distribution of the dependent variables has been assessed for each group independently. Because all of the 42 ratios were normally distributed except one (the occipital EEG ratio during wakefulness in the a-MCI group), the data were not transformed. Between-group comparisons on demographic variables, PSG parameters, Epworth Sleepiness Scale (ESS), education and MMSE were assessed with one-way ANOVAs or chi-square tests. In order to assess group by state differences in qEEG, a repeated-measure analysis of variance (ANOVA) design has been applied, with group (controls, a-MCI and na-MCI subjects), state (wakefulness, REM sleep) and cortical region (frontal, frontal lateral, central, parietal, anterior temporal, posterior temporal and occipital) as

independent variables and the  $[(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)]$  ratio as the dependent variable. Simple effects were used to decompose the significant interactions. Significance level was set at  $p=0.05$ .

### 3. Results

Table 2 summarizes the results on demographic and sleep variables. The 32 control subjects were matched for age and sex to the 32 MCI subjects. Based on the cholinergic hypothesis, the MCI group was divided in two subgroups, according to presence (a-MCI) or absence (na-MCI) of memory impairment. When the MCI group was subdivided, the men-to-women ratio differed in the two subgroups (although not significant) but the mean age was very comparable. The education level was higher in controls than in the 2 subgroups of MCI subjects. However, because the number of years of education was correlated with the slowing ratio in only two regions, only for wakefulness and not very strongly (occipital (-0.30) and parietal (-0.28)), we did not control for this variable in the repeated-measure ANOVA. As expected, a between-group difference was found for MMSE score ( $F(2,58)=9.9$ ,  $p=0.0002$ ); it was higher in controls than in a-MCI subjects ( $p=0.00004$ ), but no difference was found between a-MCI and na-MCI subjects. No significant between-group differences were found for daytime sleepiness (as assessed by the ESS), AHI, PLMS index or microarousal index. Moreover, the general sleep architecture was similar in the 3 groups except for the percentage of stage 2 sleep ( $F(2,61)=4.7$ ,  $p=0.013$ ); it was higher in controls than in a-MCI subjects ( $p=0.004$ ) but the 2 subgroups of MCI subjects had similar mean percentages.

The ANOVA revealed a significant Group x State x Region interaction ( $F(6,12)=1.98$ ;  $p=0.025$ ) on qEEG ratio. Contrasts revealed a Group x State interaction for the frontal lateral region ( $F(2,59)=3.58$ ;  $p=0.034$ ) and a trend for the frontal region ( $F(2,59)=2.94$ ;  $p=0.06$ ) (see Figure 1). Contrasts in the frontal lateral region showed a Group x State interaction in the comparison between a-

MCI subjects and both controls ( $F(1,59)=5.20$ ;  $p=0.026$ ) and na-MCI ( $F(1,59)=4.90$ ;  $p=0.031$ ) but no difference between controls and na-MCI subjects ( $F(1,59)=0.40$ ;  $p=0.53$ ). For the comparison between a-MCI and controls, simple effects showed significant EEG slowing during wakefulness ( $F(1,59)=4.52$ ;  $p=0.038$ ) which was more prominent in REM sleep ( $F(1,59)=8.92$ ;  $p=0.004$ ). For the comparison between a-MCI and na-MCI subjects, simple effects showed significant EEG slowing during REM sleep ( $F(1,59)=6.0$ ;  $p=0.017$ ) but not during wakefulness ( $F(1,59)=1.32$ ;  $p=0.26$ ).

## 4. Discussion

We tested the hypothesis that, in MCI subjects with memory impairment, EEG slowing would be greater in REM sleep than in wakefulness. As the main result of this study, we report a significant EEG slowing in frontal lateral regions for a-MCI subjects compared to both na-MCI and controls subjects. This EEG slowing was either more prominent (vs controls) or present only (vs na-MCI) in REM sleep. These findings demonstrate that cerebral dysfunctions underlying a-MCI are more easily detectable in REM sleep EEG (a variable never measured before in MCI subjects) than in wakefulness EEG. Because no important between-group differences were found in excessive daytime sleepiness, sleep parameters (except for a slight difference in stage 2 sleep), leg EMG activity or respiratory events, we can reasonably assume that the EEG slowing indeed reflects cortical activity impairment due to neurodegeneration. Postmortem, MRI and SPECT studies have demonstrated that the first and most impaired system in AD is the basal forebrain cholinergic system (for review, see<sup>24</sup>). Moreover, widespread impairment of this system has been also shown in a-MCI-AD converters and probable AD using positron emission tomography (PET)<sup>25,26</sup>. The cholinergic system, along with the noradrenergic, histaminergic, dopaminergic, glutamatergic and hypocretinergeric systems, is involved in the cortical activation that characterizes wakefulness<sup>18</sup>. In REM sleep, the cholinergic neurons are even more active than they are during wakefulness, and the noradrenergic and histaminergic systems are shut down<sup>14-17</sup>.



Because the acetylcholine system activity is unmasked during REM sleep or, in other words, less noticeable during wakefulness because of other activating neurotransmitters, we have been able to better detect early changes that occur in the brain of a-MCI individuals when assessing REM sleep EEG.

Another important finding of the present study is that the REM sleep EEG slowing was not observed for na-MCI subjects, in whom no memory deficits were found. This finding is consistent with the literature stating that memory loss is correlated with impairment of the acetylcholine system, and that cholinergic impairment is more present in a-MCI than in na-MCI<sup>27</sup>. As it is well known that a-MCI subjects have higher rates of conversion to AD than do na-MCI subjects<sup>28</sup>, REM sleep EEG may represent a simple and sensitive tool to identify, among MCI subjects, those at risk of developing AD compared to those who will develop another type of dementia, remain stable or return to normal cognition. If confirmed in larger samples of a-MCI and na-MCI subjects, these findings could be of major importance considering the need to carefully select “at-risk” MCI subjects in clinical trials investigating the therapeutic benefits of neuroprotective agents especially designed to stop AD progression.

Neuroimaging studies on a-MCI subjects or on MCI subjects who later converted to AD show reductions in regional cerebral blood flow or hypometabolism in the medial temporal lobe, posterior cingulate gyrus and precuneus (regions known to be important in episodic memory) in MCI subjects (for reviews, see<sup>29,30</sup>). For instance, a multicentre 18F-FDG PET study<sup>31</sup> found hippocampal but also posterior cingulate hypometabolism in amnesic MCI subjects, a pattern which is typical of early AD. A recent study of the European Alzheimer’s Disease Consortium found that relative hypometabolism, not only in the bilateral precuneus and temporo-parietal cortex, but also in frontal cortex and posterior cingulate discriminates MCI subjects converting to AD<sup>32</sup>. Finally, a recent PET study performed in a



small number of patients reported a decrease of cerebral glucose metabolism in frontal, temporal and anterior cingulate regions in MCI subjects compared to normal elderly<sup>33</sup>. The cingulate cortex and the hippocampal/entorhinal region are closely connected to the dorsolateral prefrontal cortex via cholinergic projections<sup>34,35</sup>. Since surface electrodes cannot capture functional impairment of the cingulate and hippocampal/entorhinal cortices, the dorsolateral prefrontal cortex is the first region displaying EEG slowing. In support of this, the baseline cortical thickness in the middle frontal gyri was one of the two strongest MRI predictors to conversion to AD for MCI subjects (with the anterior cingulate cortex)<sup>36</sup>. We were expecting to also see changes in the temporal region but the between-group difference did not reach significance with the statistical design used (however the direct comparison of a-MCI and control subjects for the anterior temporal region is significant for both wakefulness and REM sleep).

Notwithstanding the superiority of the REM sleep over wakefulness to detect the AD-related EEG changes, several studies have found differences in EEG activation during wakefulness in a-MCI subjects<sup>37-47</sup>. We found less EEG impairment during wakefulness in our a-MCI subjects than what is generally reported in the literature. This might be explained by our inclusion criteria for subjects with MCI. First, our subjects were recruited from the community (most came as control subjects but met criteria for MCI on the neuropsychological assessment). Conversion rates are known to be higher in selected clinical populations than in community-based studies<sup>48</sup> reflecting the fact that individuals who seek medical help due to a concern about their cognition are probably further along in the neurodegenerative process which will then be detectable even during wakefulness. Moreover, our MCI diagnostic criteria did not include the presence of a subjective complaint. The requirement of a subjective complaint reduces the rate of MCI detection by 30–50%, thus increasing the specificity but reducing the sensitivity of the MCI diagnosis<sup>49</sup>. As we may have included subjects at a very mild MCI stage, based only on cognitive assessment, we can presume that further along in the neurodegenerative

process, these subjects would eventually have presented a complaint. To that effect, a study has shown that the longer-term outcome (dementia) was not different whether the subjective complaint was initially present or absent<sup>5</sup>. In summary, our a-MCI subjects were probably at an earlier stage of neurodegeneration compared to the a-MCI subjects included in other studies; a stage which was not advanced enough to really transpire during wakefulness but revealed during REM sleep because of the unmasked cholinergic impairment.

As for the slight reduction in stage 2 sleep found in our a-MCI subjects (compared to healthy subjects), it is consistent with other recent findings. Patients with Parkinson disease who later developed dementia were found to have, at baseline, a lower percentage of stage 2 sleep compared to patients with Parkinson disease who did not develop dementia. This reduction was mirrored by a reduction in spindle density<sup>50</sup>. There is growing evidence that sleep spindles are related to cognition in humans (for review, see <sup>51</sup>). In fact, a-MCI patients were found to have fewer sleep spindles (a distinctive EEG signs of stage 2 sleep) compared to age-matched healthy controls<sup>52</sup> and a significant reduction of both sleep spindles and K-complexes density was found in AD patients<sup>53,54</sup>. The loss of these stage 2 sleep hallmarks could make this stage difficult to identify, thus leading to a diminution of scored stage 2 sleep.

Some limitations to this study should be mentioned. First, the results concerning the discrimination between subgroups of MCI should be interpreted with caution due to the small number of subjects in the na-MCI subgroup (n=10). Second, as eLORETA was not used for our analyses, the sources of the EEG slowing found for both wakefulness and REM sleep in a-MCI subjects cannot be directly identified.

## 5. Conclusions

This is the first study to demonstrate that the quantitative measure of the REM sleep EEG, in contrast to that of wakefulness, differentiates between individuals with a-MCI and both na-MCI and healthy subjects. The definite value of the REM sleep qEEG ratio on the individual patients' outcome awaits further investigation and will be clarified in the prospective follow-up examination of these subjects.

## References

- 1 Caraci F, Castellano S, Salomone S, Drago F, Bosco P, Di Nuovo S. Searching for disease-modifying drugs in AD: can we combine neuropsychological tools with biological markers? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 173-186.
- 2 Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR, Jr. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009; 66: 1447-1455.
- 3 Jungwirth S, Zehetmayer S, Hinterberger M, Tragl KH, Fischer P. The validity of amnestic MCI and non-amnestic MCI at age 75 in the prediction of Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Int Psychogeriatr* 2012; 24: 959-966.
- 4 Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67: 2176-2185.
- 5 Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology* 2003; 61: 1179-1184.
- 6 Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg C, Sweet RA, Gach HM, Dekosky ST. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2007; 64: 416-420.
- 7 Rountree SD, Waring SC, Chan WC, Lupo PJ, Darby EJ, Doody RS. Importance of subtle amnestic and nonamnestic deficits in mild cognitive impairment: prognosis and conversion to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 476-482.
- 8 Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Montplaisir J. Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1993; 14: 141-145.
- 9 Hassainia F, Petit D, Nielsen T, Gauthier S, Montplaisir J. Quantitative EEG and statistical mapping of wakefulness and REM sleep in the evaluation of mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1997; 37: 219-224.
- 10 O'Brien JT, Firbank MJ, Davison C, Barnett N, Bamford C, Donaldson C, Olsen K, Herholz K, Williams D, Lloyd J. 18F-FDG PET and perfusion SPECT in the diagnosis of Alzheimer and Lewy body dementias. *J Nucl Med* 2014; 55: 1959-1965.
- 11 Durand-Martel P, Tremblay D, Brodeur C, Paquet N. Autopsy as gold standard in FDG-PET studies in dementia. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 336-342.
- 12 Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263: 539-552.

- 13 Montplaisir J, Petit D, McNamara D, Gauthier S. Comparisons between SPECT and quantitative EEG measures of cortical impairment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1996; 36: 197-200.
- 14 Kodama T, Takahashi Y, Honda Y. Enhancement of acetylcholine release during paradoxical sleep in the dorsal tegmental field of the cat brain stem. *Neurosci Lett* 1990; 114: 277-282.
- 15 Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fa M, Giagheddu M, Imperato A, Gessa GL. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res* 1995; 671: 329-332.
- 16 Vazquez J, Baghdoyan HA. Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R598-601.
- 17 Lee MG, Hassani OK, Alonso A, Jones BE. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci* 2005; 25: 4365-4369.
- 18 McGinty D, Szymusiak R. Neural control of sleep in mammals. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and practice of sleep medicine, Fifth ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011. p 76-91.
- 19 Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth ed. Washington, DC., 2013.
- 20 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- 21 Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, Medicine ftAAoS. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications., 1st edition ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- 22 Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, Ferini-Strambi L, Fulda S, Garcia-Borreguero D, Hening WA, Hirshkowitz M, Hogl B, Hornyak M, King M, Montagna P, Parrino L, Plazzi G, Terzano MG. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006; 7: 175-183.
- 23 Petit D, Montplaisir J, Lorrain D, Gauthier S. Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992; 32: 172-176.

- 24 Herholz K, Weisenbach S, Kalbe E. Deficits of the cholinergic system in early AD. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1642-1647.
- 25 Haense C, Kalbe E, Herholz K, Hohmann C, Neumaier B, Kraiss R, Heiss WD. Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 867-877.
- 26 Marcone A, Garibotto V, Moresco RM, Florea I, Panzacchi A, Carpinelli A, Virta JR, Tettamanti M, Borroni B, Padovani A, Bertoldo A, Herholz K, Rinne JO, Cappa SF, Perani D. [11C]-MP4A PET cholinergic measurements in amnesic mild cognitive impairment, probable Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies: a Bayesian method and voxel-based analysis. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 387-399.
- 27 Babiloni C, Pievani M, Vecchio F, Geroldi C, Eusebi F, Fracassi C, Fletcher E, De Carli C, Boccardi M, Rossini PM, Frisoni GB. White-matter lesions along the cholinergic tracts are related to cortical sources of EEG rhythms in amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 1431-1443.
- 28 Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-194.
- 29 Matsuda H. The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 570-577.
- 30 Mosconi L, Brys M, Glodzik-Sobanska L, De Santi S, Rusinek H, de Leon MJ. Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Exp Gerontol* 2007; 42: 129-138.
- 31 Mosconi L, De Santi S, Li J, Tsui WH, Li Y, Boppana M, Laska E, Rusinek H, de Leon MJ. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 676-692.
- 32 Pagani M, De Carli F, Morbelli S, Oberg J, Chincarini A, Frisoni GB, Galluzzi S, Perneczky R, Drzezga A, van Berckel BN, Ossenkoppele R, Didic M, Guedj E, Brugnolo A, Picco A, Arnaldi D, Ferrara M, Buschiazzi A, Sambucetti G, Nobili F. Volume of interest-based [(18)F]fluorodeoxyglucose PET discriminates MCI converting to Alzheimer's disease from healthy controls. A European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) study. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 34-42.
- 33 Bailly M, Ribeiro MJ, Vercouillie J, Hommet C, Gissot V, Camus V, Guilloteau D. 18F-FDG and 18F-Florbetapir PET in Clinical Practice: Regional Analysis in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Clin Nucl Med* 2015; 40: e111-116.

- 34 Medalla M, Barbas H. The anterior cingulate cortex may enhance inhibition of lateral prefrontal cortex via m2 cholinergic receptors at dual synaptic sites. *J Neurosci* 2012; 32: 15611-15625.
- 35 Scheff SW, Price DA, Ansari MA, Roberts KN, Schmitt FA, Ikonomovic MD, Mufson EJ. Synaptic change in the posterior cingulate gyrus in the progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 43: 1073-1090.
- 36 Peters F, Villeneuve S, Belleville S. Predicting progression to dementia in elderly subjects with mild cognitive impairment using both cognitive and neuroimaging predictors. *J Alzheimers Dis* 2014; 38: 307-318.
- 37 Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Frisoni G, Hirata K, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Rossini PM. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 252-268.
- 38 Drago V, Babiloni C, Bartres-Faz D, Caroli A, Bosch B, Hensch T, Didic M, Klafki HW, Pievani M, Jovicich J, Venturi L, Spitzer P, Vecchio F, Schoenknecht P, Wiltfang J, Redolfi A, Forloni G, Blin O, Irving E, Davis C, Hardemark HG, Frisoni GB. Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage. *J Alzheimers Dis* 2011; 26 Suppl 3: 159-199.
- 39 Grunwald M, Busse F, Hensel A, Kruggel F, Riedel-Heller S, Wolf H, Arendt T, Gertz HJ. Correlation between cortical theta activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment, and mild dementia. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 178-184.
- 40 Grunwald M, Busse F, Hensel A, Riedel-Heller S, Kruggel F, Arendt T, Wolf H, Gertz HJ. Theta-power differences in patients with mild cognitive impairment under rest condition and during haptic tasks. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 40-48.
- 41 Jelic V, Shigeta M, Julin P, Almkvist O, Winblad B, Wahlund LO. Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia* 1996; 7: 314-323.
- 42 Luckhaus C, Grass-Kapanke B, Blaeser I, Ihl R, Supprian T, Winterer G, Zielasek J, Brinkmeyer J. Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 1148-1155.
- 43 Moretti DV, Pievani M, Fracassi C, Geroldi C, Calabria M, De Carli CS, Rossini PM, Frisoni GB. Brain vascular damage of cholinergic pathways and EEG markers in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 357-372.



- 44 Moretti DV, Frisoni GB, Fracassi C, Pievani M, Geroldi C, Binetti G, Rossini PM, Zanetti O. MCI patients' EEGs show group differences between those who progress and those who do not progress to AD. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 563-571.
- 45 Prichet LS, John ER, Ferris SH, Rausch L, Fang Z, Cancro R, Torossian C, Reisberg B. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 471-481.
- 46 Stomrud E, Hansson O, Minthon L, Blennow K, Rosen I, Londos E. Slowing of EEG correlates with CSF biomarkers and reduced cognitive speed in elderly with normal cognition over 4 years. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 215-223.
- 47 van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH, Westendorp RG, Bollen EL, van Buchem MA, van Dijk JG, Middelkoop HA. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1931-1939.
- 48 Gainotti G, Quaranta D, Vita MG, Marra C. Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014; 38: 481-495.
- 49 Mitchell AJ. Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? *Age Ageing* 2008; 37: 497-499.
- 50 Latreille V, Carrier J, Lafortune M, Postuma RB, Bertrand JA, Panisset M, Chouinard S, Gagnon JF. Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 1083-1090.
- 51 Fogel S, Martin N, Lafortune M, Barakat M, Debas K, Laventure S, Latreille V, Gagnon JF, Doyon J, Carrier J. NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front Neurol* 2012; 3: 176.
- 52 Westerberg CE, Mander BA, Florczak SM, Weintraub S, Mesulam MM, Zee PC, Paller KA. Concurrent impairments in sleep and memory in amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18: 490-500.
- 53 Montplaisir J, Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Nielsen T. Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. *Sleep* 1995; 18: 145-148.
- 54 Rauchs G, Schabus M, Parapatics S, Bertran F, Clochon P, Hot P, Denise P, Desgranges B, Eustache F, Gruber G, Anderer P. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport* 2008; 19: 1159-1162.
- 55 Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.



- 56 Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Dobraski M, Sphritz B. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability and validity. . *Psychological Assessment* 1996; 8: 145-153.
- 57 Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de psychologie* 1944; 30: 206-356.
- 58 Wechsler D. WMS-III Administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation, 1997.
- 59 Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, Third ed. San Antonio: Harcourt Brace & Company, 1997.
- 60 Army individual test battery. Manual of directions and scoring. Washington DC: War Dept, Adjutant General's Office, 1944.
- 61 Bohnen N, Jolles J, Twijnstra A. Modification of the Stroop color word test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. . *Clin Neuropsychol* 1992; 6: 178-184.
- 62 Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive Function System™ (D-KEFS™). San Antonio: The Psychological Corporation, 2001.
- 63 Benton AL, Hamsher K, Sivan AB. Multilingual aphasia examination, Third ed. Iowa City: AJA Associates, 1994.
- 64 Gauthier L, Dehaut F, Joanne Y. The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology* 1989; 11: 49-54.

### Figure (2.1) legend:

Mean  $[(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)]$  ratio for wakefulness and REM sleep EEG in the 3 groups studied -- controls (open circles: O), na-MCI subjects (open squares: □) and a-MCI subjects (filled squares: ■) -- in two bilateral cortical regions: A) frontal and B) frontal lateral regions. Error bars represent the 95% confidence intervals. \*Significant difference between a-MCI subjects and controls only; \*\*Significant difference between a-MCI subjects and both controls and na-MCI subjects.

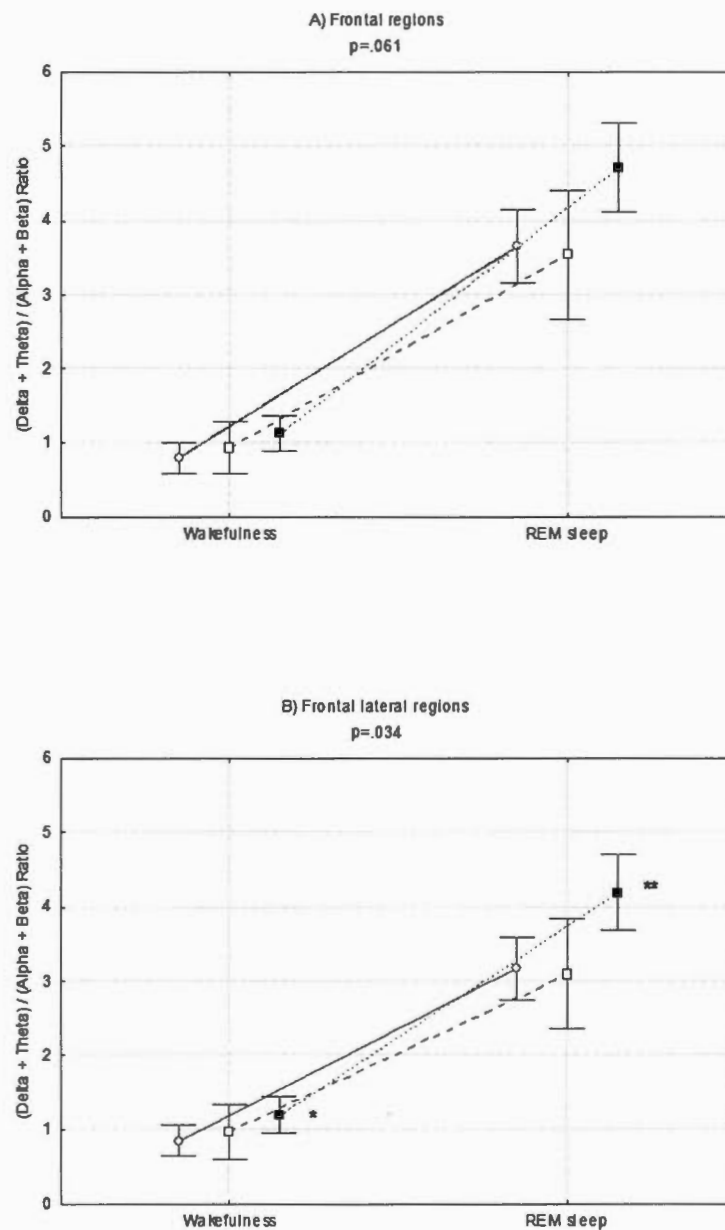


Table 1 (2.1). Cognitive domains assessed and neuropsychological tests used (with target variables) to determine mild cognitive impairment

Neuropsychological Tests	Neuropsychological Variables
<b>Verbal learning and memory</b>	
Rey Auditory-Verbal Learning Test (15 words) <sup>55</sup>	Sum of trials 1 to 5 List B Immediate recall Delayed recall (20 min) Recognition
Brief Visuospatial Memory Test–Revised <sup>56</sup> or Rey-O figure <sup>57</sup>	Immediate recall or Delayed recall
Logical Memory (first story; WMS-III) <sup>58</sup>	Immediate recall or Delayed recall
<b>Executive functions and attention</b>	
Digit Span (forward and backward; WAIS-III) <sup>59</sup>	Total score
Trail Making Test <sup>60</sup>	Part A; Time, seconds or Part B-A; Time, seconds
Stroop Color Word Test <sup>61</sup> or Stroop D-KEFS <sup>62</sup>	Part IV- part III (time, seconds) or Part III-I (time, seconds)
Verbal fluency <sup>63</sup>	Semantic (animals, fruits/vegetables); Number of words (1 min) or Letter (P, F, L) ; Number of words (1 min)
<b>Visuospatial abilities</b>	
Copy of the Rey-O figure <sup>57</sup>	Total score
Bells test <sup>64</sup>	Number of omissions
Bloc Design (WAIS-III) <sup>59</sup>	Total score

WMS-III = Wechsler Memory Scale third edition; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale third edition; D-KEFS Delis-Kaplan Executive Function System.

Table 2 (2.1). Sleep parameters and demographic variables in control and MCI subjects

	<b>CTRL (n=32)</b> <b>Mean ± SD</b>	<b>na-MCI (n=10)</b> <b>Mean ± SD</b>	<b>a-MCI (n=22)</b> <b>Mean ± SD</b>	<b>P- value</b>
<b>Sex</b>	10 F; 22 M	6 F; 4 M	4 F; 18 M	0.06†
<b>Age (yrs)</b>	63.7 ± 6.6	64.1 ± 4.5	63.9 ± 7.7	0.99
<b>Education (yrs)</b>	15.3 ± 3.3	11.7 ± 3.7	12.9 ± 3.4	*0.004 (CTRL>na-MCI and a-MCI)
<b>MMSE</b>	29.3 ± 1.1	28.4 ± 1.2	27.1 ± 2.4	*0.0002 (CTRL>a-MCI)
<b>ESS score</b>	7.3 ± 5.0	5.0 ± 5.8	6.4 ± 4.2	0.43
<b>Sleep latency</b>	14.5 ± 10.2	23.8 ± 21.3	17.3 ± 13.0	0.17
<b>Awakenings (n)</b>	36.5 ± 11.2	37.5 ± 14.1	41.8 ± 16.2	0.36
<b>WASO (min)</b>	104.8 ± 61.2	110.0 ± 49.3	125.3 ± 45.1	0.39
<b>Sleep efficiency</b>	78.4 ± 11.7	76.1 ± 7.8	73.4 ± 9.9	0.24
<b>Stage 1 %</b>	14.6 ± 6.2	17.6 ± 6.2	16.8 ± 6.9	0.30
<b>Stage 2 %</b>	61.7 ± 6.8	56.9 ± 8.4	55.1 ± 9.5	*0.013 (CTRL>a-MCI)
<b>SWS %</b>	7.1 ± 8.1	9.0 ± 7.3	11.8 ± 11.5	0.20
<b>REM sleep %</b>	16.7 ± 4.3	16.5 ± 3.8	16.3 ± 4.6	0.96
<b>AHI</b>	7.1 ± 8.2	4.0 ± 3.5	5.5 ± 4.7	0.37
<b>PLMS index</b>	22.1 ± 29.2	21.3 ± 25.1	29.3 ± 27.4	0.56
<b>MA index</b>	13.2 ± 6.7	13.4 ± 7.5	12.9 ± 5.2	0.98

\* Significant result; † Chi-square test.

Abbreviations: M-W=Mann-Whitney U tests; MMSE=Mini Mental State Examination; ESS=Epworth Sleepiness Scale; WASO=wake after sleep onset; SWS=slow-wave sleep; REM=Rapid eye movement sleep; AHI=apnea-hypopnea index; PLMS=periodic limb movements during sleep; MA=microarousal.

## 2. Article 2

**Brain perfusion during rapid-eye-movement sleep successfully identifies amnesic MCI**

Pauline Brayet, BSc<sup>1,2</sup>, Dominique Petit, PhD<sup>2</sup>, Andrée-Ann Baril, BSc<sup>2,3</sup>, Nadia Gosselin, PhD<sup>2,4</sup>, Jean-François Gagnon<sup>1,2</sup>, Jean-Paul Soucy, MD, MSc<sup>5,9</sup>, Serge Gauthier, MD<sup>6</sup>, Marie-Jeanne Kergoat, MD<sup>3,7</sup>, Julie Carrier, PhD<sup>2,4</sup>, Isabelle Rouleau, PhD<sup>1,8</sup>, Jacques Montplaisir, MD, PhD<sup>2,3</sup>

1. *Department of Psychology, Université du Québec à Montréal*
2. *Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal*
3. *Faculty of Medicine, Université de Montréal*
4. *Department of Psychology, Université de Montréal*
5. *Montreal Neurological Institute, McGill University*
6. *McGill University Research Centre for Studies in Aging, Douglas Hospital*
7. *Research Center, Institut universitaire de gériatrie de Montréal*
8. *Neurology Service, Hôpital Notre-Dame du CHUM*
9. *PERFORM Center, Concordia University*

**Publié dans :** Sleep Medicine (2017), sous presse

## Abstract

**INTRODUCTION:** Prodromal markers of Alzheimer's disease (AD) have been derived from wakefulness. However, brain perfusion during rapid-eye movement (REM) sleep could be a sensitive marker of amnesic mild cognitive impairment (aMCI), as activation of REM sleep relies more on the cholinergic system.

**METHODS:** Eight subjects with aMCI and 16 controls underwent two single-photon emission computed tomography (SPECT) scans with tracer injected during REM sleep then wakefulness.

**RESULTS:** Perfusion in the anterior cingulate cortex was significantly decreased in aMCI cases compared to controls for both conditions. That defect was much larger and more severe in REM sleep (1795 voxels) compared to wakefulness (398 voxels) and extended to the middle cingulate cortex and the olfactory cortex. Hypoperfusion in the anterior cingulate cortex during REM sleep allowed better classification than hypoperfusion found in wakefulness (93.8% vs 81.3%).

**DISCUSSION:** REM sleep imaging is a valuable tool to identify individuals at risk of developing AD.

**Keywords:** mild cognitive impairment, neuropsychology, rapid-eye movement sleep, SPECT, Alzheimer's disease, biomarker.

## 1. Introduction

Several studies looked at markers of incipient Alzheimer disease (AD) in mild cognitive impairment (MCI) with quantitative electroencephalography (qEEG) and multiple structural and functional brain imaging, such as magnetic resonance imaging (MRI), beta-amyloid and fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET), and single-photon emission computed tomography (SPECT). Despite positive results, those qEEG and imaging markers failed to reliably predict the conversion to AD in MCI subjects at an individual level (Prichep et al., 2006; Zhang et al., 2014).

Most of these prodromal markers of AD have been derived from studies in the awake state. There are several reasons to believe that studying individuals during a particular stage of sleep, the rapid eye movement (REM) sleep, may be more sensitive and specific for early detection of incipient AD. REM sleep is a state characterized by cortical activation which recurs every 80-90 minutes throughout the night with noticeable lengthening toward the end of the night. The percentage of this sleep stage, which usually remains stable throughout aging, has been shown to decrease in parallel with cognitive decline (Prinz et al., 1982). REM sleep could be of high interest for research in AD, because it is characterized by a predominance of cholinergic neuronal activity accompanied with an inhibition of numerous other neuronal systems that are typically active during wakefulness. In fact, while cortical activation during wakefulness is assured by several systems, that of REM sleep depends mostly on cholinergic and glutamatergic neurons (Kodama et al., 1990; Marrosu et al., 1995). The cholinergic system is therefore “unmasked” during REM sleep when compared to wakefulness. Since cholinergic systems degenerate early in AD (even in the MCI stage) (Haense et al., 2012), investigation of individuals during REM sleep may have considerable additional value in identifying cholinergic dysfunctions in amnesic MCI (aMCI) subjects or prodromal AD. Based on this rationale, we have

previously shown that qEEG during REM sleep, more than qEEG performed during wakefulness, distinguishes aMCI subjects from both non-amnesic MCI (naMCI) subjects and normal controls (Brayet et al., 2016). EEG slowing in REM sleep, but not in wakefulness, was correlated with other markers of neurodegeneration in early AD, such as global cognitive impairment and the interhemispheric asymmetry of cerebral blood flow assessed by SPECT (Montplaisir et al., 1996; Petit et al., 1993). Despite having shown the superiority of REM sleep over wakefulness for detection of prodromal or early AD, this surface EEG technique was not sensitive enough to identify aMCI subjects on an individual basis.

In the present study, our objective was to determine whether brain perfusion (which assesses both cortical and sub-cortical regions) measured during REM sleep could be a more sensitive marker of aMCI, among older individuals, compared to brain perfusion performed during wakefulness. To evaluate brain perfusion, single-photon emission computed tomography (SPECT) measuring regional cerebral blood flow (rCBF), a functional nuclear imaging technique, was performed. Because rCBF is closely linked to neuronal activity, its distribution level is presumed to reflect neuronal activity intensity in different areas of the brain. To assess REM sleep brain perfusion, SPECT is a better technique than PET, since it captures the state at the time of the radiotracer injection and the images can be acquired later allowing subjects to sleep in a normal bed instead of the scanner (Meikle, Kench, Kassiou, & Banati, 2005). Because REM sleep mostly involves cholinergic activity, we hypothesised that brain perfusion using SPECT during REM sleep would better discriminate aMCI individuals from healthy subjects.

## **2. Methods**

### *2.1 Sample*



Participants aged between 65 and 85 years and with at least 7 years of schooling were tested in this study. Most participants were recruited as controls by advertisements in local newspaper. Two aMCI subjects were referred by neurologists. The following conditions were considered exclusion criteria: presence of dementia according to the DSM-5 criteria, sleep apnea syndrome, narcolepsy, REM sleep behavior disorder, major psychiatric disorders, alcohol or drug abuse, history of stroke or brain injury, uncontrolled hypertension or diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, brain tumor, encephalitis or EEG abnormalities suggestive of epilepsy. In all, 80 participants underwent a neuropsychological evaluation, questionnaires and PSG recording. The injection during REM sleep and subsequent data acquisition was successful in 47 (59%) of the participants. Of them, 19 (40%) were found to have sleep apneas on the polysomnography (PSG) (i.e. more than 15 apneas-hypopneas per hour of sleep) and were excluded. Participants were divided in three groups based on their neuropsychological assessment: with memory impairments (aMCI group), with cognitive dysfunctions but without significant memory impairment (non-amnestic MCI group) or without cognitive deficits (control group). Non-amnestic MCI subjects were excluded. As a result, 24 participants were included in the final sample: 8 subjects with aMCI (4W, 4M; mean age:  $75.0 \pm 6.2$  years) and 16 healthy controls (10W, 6M; mean age:  $71.3 \pm 4.3$  years). The hospital's ethics committee approved the research protocol and all participants gave written informed consent.

## 2.2 *Procedures*

Subjects filled out questionnaires, participated to a complete neuropsychological assessment, underwent a night of PSG, and had two high-resolution SPECT rCBF sessions: one with the radiotracer injected during REM sleep and the other during wakefulness. A blood sample was collected to assess the subjects' apolipoprotein E (APOE) polymorphisms.

### 2.2.1 *Questionnaires*

The Epworth Sleepiness Scale was used to document subjective daytime sleepiness (Johns, 1991). Depression and anxiety symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory-II and the Beck Anxiety Inventory (Beck & Steer, 1988; Beck, Steer, & Brown, 1996).

### *2.2.2 Neuropsychological assessment and aMCI diagnosis*

The cognitive abilities of all participants were assessed using a battery of neuropsychological tests and a structured interview. Five cognitive domains were evaluated: verbal and non-verbal learning and memory; executive functions; attention; visuospatial abilities; and language (Brayet et al., 2016). The participants were diagnosed with aMCI according to the criteria proposed by Petersen et al. (1999), which include an objective evidence of memory decline compared to age- and education-equivalent individuals, not better explained by a medical or psychiatric condition or by substance abuse, and preserved activities of daily living (i.e., housekeeping, shopping, meal preparation, medication management, finances, transportation). Raw scores were converted to Z-scores according to the best available norms considering age, education, and sex. A performance with a Z-score  $\leq -1.5$  on at least two tests in the same cognitive domain was defined as cognitive decline in that domain (see Table 2 for list of diagnostic cognitive tests). To be included in the study, control subjects had to be exempt of cognitive decline in all domains and aMCI subjects had to have a predominant cognitive decline in the “verbal and non-verbal episodic learning and memory” domain, alone or with concomitant impairment in another cognitive domain. Because we wanted to test the sensitivity and specificity of REM sleep SPECT regional cerebral blood flow (rCBF: perfusion) imaging and to evaluate subjects with very early aMCI, we chose not to consider the presence of a cognitive complaint as a necessary diagnostic criterion.

### *2.2.3 Polysomnographic recording*

PSG was performed in the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Canada. Since REM sleep is predominant at the end of the night, sleep recordings started between midnight and 1AM to maximize the probability of REM sleep to occur past 6:30AM, the time at which we received the radiotracer at the hospital. PSG was obtained for one night with a Grass polygraph (amplifier gain 10,000; bandpass 0.3-100 Hz) and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using the Harmonie software (Stellate Systems, Montreal, Canada). The montage included EEG leads, bilateral electrooculography and chin electromyography for sleep staging as well as a nasal canula, thoracic and abdominal strain gauges and pulse oxymetry to monitor respiration. Sleep stages, apneas, and hypopneas were visually scored on 30-second epochs according to standard criteria (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007).

#### 2.2.4 SPECT rCBF acquisitions and analysis

All subjects underwent two  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) SPECT studies with a high-resolution research-dedicated scanner (*NeuroFOCUS*, *NeuroPhysics*, *Shirley, MA, USA*). This type of scanner provides a 2.5 mm full-width half-maximum (FWHM) spatial resolution, which permits more accurate evaluation of perfusion in small regions than a conventional Anger-cameras-based SPECT scanner. The first SPECT scan estimated rCBF during REM sleep. Through a pre-installed intravenous catheter and a long infusion line, a bolus of 750 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, stored in a lead-shielded syringe next to the EEG technologist monitoring the study, was injected during the first REM sleep period occurring between 6:30 and 9:00AM and was followed by a saline flush of 30cc. Ten minutes after the injection, participants were awakened, electrodes were removed and a static 30-minute image acquisition was performed with the high-resolution SPECT scanner using 128 X 128 matrices. In order to be included in the study, participants had to stay in REM sleep for at least two minutes following the injection (no change of sleep stage or awakening). The second SPECT study measured restful wakefulness and was performed within 6 months (mean:

11.1±11.3 weeks) of the first one. A dose of 750 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO was administered during daytime, while the subject rested awake in a quiet room with eyes closed. Image acquisition was performed 20 minutes later. Both scans were reconstructed using a filtered back projection algorithm with attenuation correction (*Chang algorithm; attenuation coefficient:  $0.01\text{ cm}^{-1}$* ) with 32 slices each. Visual inspection for abnormalities was performed for all SPECT images. Individual SPECT studies were registered and spatially normalized to a standard SPECT template included with SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) implemented in MatLab (<http://www.mathworks.com/products/matlab/>). Each spatially normalized volume was smoothed using a 14-mm FWHM Gaussian filter. Finally, a proportional and grand mean scaling normalization was performed in order to correct voxels' values for the mean global signal (set at 50 ml/100g/min) of each individual subject. The result was a voxel map of the brain that is relative to the global signal for each subject in each condition.

### 2.2.5 Statistical Analyses

Student's *t*-tests, independent by groups, or chi-square tests were used to assess between-group differences on demographic variables, sleep parameters, questionnaires scores, neuropsychological scores and APOE4 alleles with a threshold of  $p < 0.05$ . In order to assess group differences in SPECT rCBF studies during wakefulness and REM sleep separately, two-sample T-tests were performed, with a cluster significance level set at  $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons using the false discovery rate (FDR) method. A region of interest (ROI), represented by a sphere of 10 mm in diameter, was extracted around the most statistically significant peak obtained from the comparison of aMCI and control subjects during wakefulness and REM sleep separately, using the MarsBaR ROI toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>). This extraction was performed maintaining the correction for the global mean signal of each subject, set at 50 ml/100g/min. Using these ROIs, receiver operating characteristic (ROC) curves were subsequently created to calculate sensitivity, specificity and accuracy

of rCBF in discriminating aMCI individuals from controls under each condition. Finally, Spearman correlation coefficients were calculated between neuropsychological variables and the extracted ROIs in REM sleep and wakefulness for both groups independently.

### 3. Results

#### 3.1 Demographic, sleep and neuropsychological variables

Table 1 summarizes the results for demographic variables. No group differences were found for sex, age, or education. No significant between-group difference was found for depression, anxiety and sleepiness levels, although the aMCI group tended to show higher (but sub-clinical) depression scores ( $p=0.06$ ). The proportion of individuals carrying at least one APOE-4 allele tended to be greater in the aMCI group (50%) than in the control group (25%), but this difference failed to reach statistical significance ( $p=0.23$ ). There were no significant between-group differences on the percentages of sleep stages. However, the aMCI group showed decreased sleep efficiency compared to the control group ( $F(1,22)=4.51$ ,  $p=0.003$ ). Apnea-hypopnea and micro-arousal indices were comparable in the two groups.

Neuropsychological results for both groups are presented in Table 2. The aMCI group performed significantly worse than the control group for all except one of the memory variables, and three out of the eight (37.5%) aMCI subjects had cognitive impairments in other cognitive domains (language, attention or executive domains).

#### 3.2 Regional differences in brain perfusion between groups

In wakefulness, subjects with aMCI had decreased CBF in the anterior cingulate cortices compared to controls (398 voxels;  $p<0.024$  corrected FDR). This hypoperfused area was approximately

four times larger during REM sleep (1795 voxels;  $p < 0.001$  corrected FDR; see Table 3 and Figure 1) than during wakefulness and included bilateral anterior cingulate cortex, left middle cingulate cortex and extending to the left olfactory cortex. No hyperperfusion was found for aMCI subjects compared to control subjects in either condition.

### 3.3 *Subjects classification*

When an rCBF level of 69.1 was used as a cut-off for the extracted ROI (corresponding to the anterior cingulate cortex) in wakefulness, a sensitivity of 62.5% and a specificity of 100% were achieved (81.3% accuracy) in separating aMCI individuals from control subjects. For the extracted anterior cingulate cortex ROI in REM sleep, a cut-off value of 77.3 allowed a sensitivity of 87.5% for a specificity of 100% (93.8% accuracy). The ROC analyses showed an area under the curve of 0.875 for wakefulness and of 0.969 for REM sleep.

### 3.4 *Correlations between brain regional perfusion and cognition*

Correlations between neuropsychological variables and the ROI located in the anterior cingulate cortex were performed for both groups separately. In aMCI subjects, significant correlations were observed between REM sleep ROI and the sum of the trials ( $r = 0.79$ ;  $p = 0.02$ ) as well as the immediate ( $r = 0.73$ ;  $p = 0.04$ ) and delayed recalls ( $r = 0.85$ ;  $p = 0.01$ ) of the Rey Auditory-Verbal Learning Test (verbal episodic memory), while only the delayed recall correlated with the wakefulness ROI ( $r = 0.86$ ;  $p = 0.01$ ). In all cases, a decreased performance was associated with lower perfusion in the anterior cingulate cortex. No significant correlations were observed for the control group.

## 4. Discussion

The aim of the present study was to investigate whether brain perfusion measured during REM sleep could be a more sensitive marker of aMCI compared to that performed during wakefulness. Our

results point to an altered brain perfusion in the anterior and middle parts of the cingulate cortex and olfactory cortex in subjects with aMCI that is more prominent during REM sleep than during wakefulness. The perfusion in a portion of the anterior cingulate cortex during REM sleep correctly identified 93.8% of aMCI subjects. This percentage is greater than for wakefulness (81.3%) and is higher than most values obtained in other studies that have used SPECT rCBF imaging to identify MCI during wakefulness (73-85%) (De Santi et al., 2001; Nobili et al., 2008). Actually, only one study achieved better results, but their sample was half the size of ours and the aMCI subjects were referred by a memory clinic, thus probably more severely impaired (Bailly et al., 2015). Furthermore, in the aMCI group, verbal episodic learning and memory performance was better correlated with the anterior cingulate cortex perfusion during REM sleep than that during wakefulness. This suggests that REM sleep hypoperfusion in the anterior cingulate cortex is linked to functional deficits and possibly to the development of AD pathology. However, as stated by Mesulam (2013), the precise involvement of specific cholinergic denervation to cognitive deficits is difficult to determine due to neurodegeneration processes (amyloid deposition and neurofibrillary tangles) taking place in other brain regions.

The rationale behind studying REM sleep in the context of aMCI is that the basal forebrain, which is impaired early in the course of AD (Haense et al., 2012), is releasing more acetylcholine during REM sleep than during wakefulness (Vazquez & Baghdoyan, 2001). More importantly, while cortical activation during wakefulness is assured by the noradrenergic, serotonergic, histaminergic, dopaminergic, glutamatergic, and hypocretinergic systems in addition to the cholinergic system, that of REM sleep depends mostly on cholinergic and glutamatergic neurons, the other systems being silent in that state (Kodama et al., 1990; Marrosu et al., 1995). The cholinergic system is therefore “unmasked” during REM sleep when compared to wakefulness.



SPECT rCBF imaging can be used for the diagnosis of dementia, and studies have confirmed its usefulness in the prediction of transition from MCI to dementia (Davison & O'Brien, 2014). Our results are concordant with those of previous studies showing anterior cingulate cortex changes in MCI and prodromal AD. For instance, in a PET study on 5 aMCI and 7 control subjects, Bailly et al. (2015) described the anterior cingulate cortex as the region that best distinguishes between groups. Using rCBF SPECT, Johnson et al. (2007) showed reduced perfusion in the anterior cingulate (and posterior cingulate) in aMCI converters compared to both normal controls and stable MCI subjects. In another study, among the few regions that showed metabolism differences between controls, stable aMCI and aMCI converters, the anterior cingulate cortex proved to have the best discriminating power (El Fakhri et al., 2003). Moreover, Peters et al. (2014) have recently followed 40 subjects with aMCI and reported that the thickness of the anterior cingulate cortex is the strongest baseline neuroimaging predictor of the onset of AD, allowing a correct classification rate of 75%. The anterior cingulate cortex has been associated with cognition processes in normal aging, aMCI, and AD (Huang et al., 2013). For example, greater thickness was found in this region in elders with superior memory capacities, while cortical thinning of the anterior cingulate cortex was associated with poor memory performances (Gefen et al., 2015). In fact, the anterior cingulate cortex is the overlapping region of the two neurophysiological divisions of the paralimbic areas, the olfactocentric and hippocampocentric groups, that contribute to three functional networks (the retrosplenial-hippocampal-diencephalic, temporo-amygdala-orbitofrontal and default networks), all involved in memory and cognition (Mesulam, 2000). These connections are believed to be altered in aMCI subjects who later progress to AD, which could explain the functional disconnection described in this type of dementia (Braskie, Small, & Bookheimer, 2009; Fu, Liu, Li, Chang, & Li, 2014). Moreover, treatments that aim to increase acetylcholine levels in aMCI are proven to increase perfusion in the anterior cingulate cortex during memory tasks (Goekoop et al., 2004). Indeed, the anterior cingulate cortex receives a large amount of cholinergic inputs from the nucleus basalis of Meynert (C. S. Li et al., 2014), a brain region which has shown one of the highest



densities of neurofibrillary tangles even in presymptomatic stages of AD (Mesulam, 2004; Sassin et al., 2000). Finally, the anterior cingulate cortex is one of the few regions that are more active during REM sleep than wakefulness, which may explain the REM sleep discrimination advantage established in this study (Dang-Vu et al., 2007).

We found a cluster of hypoperfusion in the precuneus during wakefulness that failed to reach significance. This might be due to the small sample size and to the fact that the majority of our aMCI subjects were not recruited from a clinical setting, but rather from the community, and thus probably at an earlier stage of degeneration.

We also found a REM sleep-associated area of hypoperfusion in the left olfactory cortex in the aMCI group compared to the control group. This finding was not present during wakefulness. Olfactory impairment is one of the earliest clinical hallmarks of AD and Parkinson's disease, two neurodegenerative disorders presenting with cholinergic deficits (Cross et al., 2013). Olfactory deficits correlate with structural and functional degeneration in the olfactory cortex in AD and aMCI patients and predict conversion from normal cognition to aMCI and from aMCI to dementia (Vasavada et al., 2015). Furthermore, the integrity of the olfactory track of cognitively healthy controls and aMCI subjects has been associated with metabolic activity in various regions that are known to process olfactory information, including the anterior cingulate cortex and the medial temporal lobes (Cross et al., 2013). In fact, important connections between the olfactory and the entorhinal cortices are thought to be responsible for memory encoding of odors (Daulatzai, 2015). As acetylcholine is crucial for those cognitive processes (D. A. Wilson, Fletcher, & Sullivan, 2004), the reduction in perfusion detected in the olfactory cortex revealed only by the REM sleep imaging could be due to the cholinergic deficit already present in aMCI. Notwithstanding the foregoing, it is possible that the hypoperfusion observed was in fact that of the cholinergic nucleus basalis since the anterior part of this nucleus abuts the

olfactory cortex (Mesulam, Mufson, Levey, & Wainer, 1983). This anterior part is in fact the segment of the nucleus basalis which projects to the cingulate cortex and to the hippocampus, parahippocampal region, amygdala and neocortex (Mesulam et al., 1983).

No decreased perfusion was found for either state in medial temporal lobe (entorhinal cortex, hippocampus) of aMCI participants. This is surprising because, as stated previously, this region is highly connected with the cholinergic nucleus basalis of Meynert and other brain imaging studies have shown atrophy (Kilimann et al., 2016; Whitwell et al., 2008) or hypoperfusion/hypometabolism (Hirao et al., 2005; Matsuda, 2007b; Mosconi et al., 2008) of the medial temporal lobe, in addition to that of the cingulate cortex, especially in progressive aMCI. This might be due to our small sample size. However, another also found a decreased perfusion in the cingulate cortex without one in the medial temporal lobe (Johnson et al., 2007). Moreover, as stated previously, the anterior cingulate was found to be best discriminant factor in an MRI study (Peters et al., 2014), greater than the hippocampal volume and parahippocampal thickness. Considering that our aMCI participants were recruited from the community, they might have been at an even earlier stage of the degenerative process and showing functional changes in the anterior cingulate but not in the medial temporal lobe. Individuals seeking medical help are often more advanced in their condition than those recruited from the community. To that effect, a meta-analysis of 41 cohort studies has shown a small but significant effect of the setting (community versus specialist referrals) on the conversion rate of aMCI participants (diagnosed using the same study criteria) during a mean observation period of 4.6 years (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009).

Our aMCI group, although small, possesses the known characteristics of prodromal AD with respect to neuropsychiatric symptoms and cognitive impairment. For instance, sleep disturbances and depression are commonly reported symptoms among MCI patients (Beaulieu-Bonneau & Hudon, 2009a). In particular, depression in aMCI is linked to accelerated atrophy in the anterior cingulate

cortex and to the development of AD (Sacuiu et al., 2016). Accordingly, we found a trend for higher depression scores and a significant decrease in sleep efficiency in the aMCI group compared to the control group. Furthermore, the verbal fluency and the delayed recall variables, both impaired in our aMCI sample, are considered to be the best neuropsychological markers to predict AD onset (Riley et al., 2011). Importantly, our clinical group can be considered as “early MCI” as all subjects except two - one of them is in fact showing the lowest perfusion for both states - came from a community sample without any functional impairment. This supports the claim that anterior cingulate cortex perfusion during REM sleep may be a suitable early marker of aMCI.

In conclusion, the results of this study show that evaluation of anterior cingulate cortex rCBF during REM sleep better discriminates aMCI subjects from controls than does the same measure during wakefulness. Furthermore, this REM sleep measure correlates with verbal episodic memory variables, supporting the ability of this state to reveal AD-related neurodegeneration. Schneider (2010) recommends using cerebral imaging in addition to the aMCI criterion to detect incipient AD. REM sleep imaging could thus prove valuable to evaluate the efficacy of novel cholinergic pharmacological drugs, as patients with more severe damage to the cholinergic system respond better to these types of treatment (Kanetaka et al., 2008). However, due to the complexity of the procedure, this method might not be widely used in clinical settings. In addition, considering the small sample size used in this study, results must be interpreted with caution. Further studies, namely longitudinal ones, will be required to confirm the advantage of performing REM sleep imaging in aMCI subjects and to predict those at higher risk of converting to AD. Finally, utilizing a multimodal approach, some of which are more easily implemented in the clinic, would perhaps help shed more insight into REM sleep patterns as predictors of conversion to AD.

Q

?

A

## References

- [1] Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). The Cochrane database of systematic reviews. 2014;Cd010386.
- [2] Prichep LS, John ER, Ferris SH, Rausch L, Fang Z, Cancro R, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiology of aging*. 2006;27:471-81.
- [3] Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello MV, Bokan J, Raskind M, Peskind E, et al. Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiology of aging*. 1982;3:361-70.
- [4] Kodama T, Takahashi Y, Honda Y. Enhancement of acetylcholine release during paradoxical sleep in the dorsal tegmental field of the cat brain stem. *Neuroscience letters*. 1990;114:277-82.
- [5] Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fa M, Giagheddu M, et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain research*. 1995;671:329-32.
- [6] Haense C, Kalbe E, Herholz K, Hohmann C, Neumaier B, Kraiss R, et al. Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2012;33:867-77.
- [7] Brayet P, Petit D, Frauscher B, Gagnon JF, Gosselin N, Gagnon K, et al. Quantitative EEG of Rapid-Eye-Movement Sleep: A Marker of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Clin EEG Neurosci*. 2016;47:134-41.
- [8] Montplaisir J, Petit D, McNamara D, Gauthier S. Comparisons between SPECT and quantitative EEG measures of cortical impairment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 1996;36:197-200.
- [9] Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Montplaisir J. Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 1993;14:141-5.
- [10] Meikle SR, Kench P, Kassiou M, Banati RB. Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Physics in medicine and biology*. 2005;50:R45-61.
- [11] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
- [12] Beck AT, Steer R. Beck anxiety inventory (BAI). BiB 2010. 1988;54.
- [13] Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. San Antonio, TX. 1996:78204-2498.
- [14] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*. 1999;56:303-8.
- [15] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications. Westchester, Illinois 2007.
- [16] Nobili F, Frisoni GB, Portet F, Verhey F, Rodriguez G, Caroli A, et al. Brain SPECT in subtypes of mild cognitive impairment. Findings from the DESCRIPA multicenter study. *Journal of neurology*. 2008;255:1344-53.
- [17] De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology of aging*. 2001;22:529-39.
- [18] Bailly M, Ribeiro MJ, Vercouillie J, Hommet C, Gissot V, Camus V, et al. 18F-FDG and 18F-florbetapir PET in clinical practice: regional analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Clinical nuclear medicine*. 2015;40:e111-6.

- [19] Mesulam MM. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *The Journal of comparative neurology*. 2013;521:4124-44.
- [20] Vazquez J, Baghdoyan HA. Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2001;280:R598-601.
- [21] Davison CM, O'Brien JT. A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*. 2014;29:551-61.
- [22] Johnson KA, Moran EK, Becker JA, Blacker D, Fischman AJ, Albert MS. Single photon emission computed tomography perfusion differences in mild cognitive impairment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78:240-7.
- [23] El Fakhri G, Kijewski MF, Johnson KA, Syrkin G, Killiany RJ, Becker JA, et al. MRI-guided SPECT perfusion measures and volumetric MRI in prodromal Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60:1066-72.
- [24] Peters F, Villeneuve S, Belleville S. Predicting progression to dementia in elderly subjects with mild cognitive impairment using both cognitive and neuroimaging predictors. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;38:307-18.
- [25] Huang KL, Lin KJ, Hsiao IT, Kuo HC, Hsu WC, Chuang WL, et al. Regional amyloid deposition in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease evaluated by [18F]AV-45 positron emission tomography in Chinese population. *PloS one*. 2013;8:e58974.
- [26] Gefen T, Peterson M, Papastefan ST, Martersteck A, Whitney K, Rademaker A, et al. Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015;35:1781-91.
- [27] Mesulam MM. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2 ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- [28] Fu JL, Liu Y, Li YM, Chang C, Li WB. Use of diffusion tensor imaging for evaluating changes in the microstructural integrity of white matter over 3 years in patients with amnesic-type mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2014;24:343-8.
- [29] Braskie MN, Small GW, Bookheimer SY. Entorhinal cortex structure and functional MRI response during an associative verbal memory task. *Human brain mapping*. 2009;30:3981-92.
- [30] Goekoop R, Rombouts SA, Jonker C, Hibbel A, Knol DL, Truyen L, et al. Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*. 2004;23:1450-9.
- [31] Li CS, Ide JS, Zhang S, Hu S, Chao HH, Zaborszky L. Resting state functional connectivity of the basal nucleus of Meynert in humans: in comparison to the ventral striatum and the effects of age. *Neuroimage*. 2014;97:321-32.
- [32] Mesulam MM. *The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? Learning & memory* (Cold Spring Harbor, NY). 2004;11:43-9.
- [33] Sassin I, Schultz C, Thal DR, Rub U, Arai K, Braak E, et al. Evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal changes in the basal nucleus of Meynert. *Acta neuropathologica*. 2000;100:259-69.
- [34] Dang-Vu TT, Desseilles M, Petit D, Mazza S, Montplaisir J, Maquet P. Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep medicine*. 2007;8:349-72.
- [35] Cross DJ, Anzai Y, Petrie EC, Martin N, Richards TL, Maravilla KR, et al. Loss of olfactory tract integrity affects cortical metabolism in the brain and olfactory regions in aging and mild cognitive impairment. *J Nucl Med*. 2013;54:1278-84.



- [36] Vasavada MM, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, et al. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD. 2015;45:947-58.
- [37] Daulatzai MA. Olfactory dysfunction: its early temporal relationship and neural correlates in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*. 2015;122:1475-97.
- [38] Wilson DA, Fletcher ML, Sullivan RM. Acetylcholine and olfactory perceptual learning. *Learning & memory* (Cold Spring Harbor, NY). 2004;11:28-34.
- [39] Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology*. 1983;214:170-97.
- [40] Kilimann I, Hausner L, Fellgiebel A, Filippi M, Wurdemann TJ, Heinsen H, et al. Parallel Atrophy of Cortex and Basal Forebrain Cholinergic System in Mild Cognitive Impairment. *Cereb Cortex*. 2016.
- [41] Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008;70:512-20.
- [42] Matsuda H. The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2007;27:570-7.
- [43] Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*. 2005;28:1014-21.
- [44] Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*. 2008;49:390-8.
- [45] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2009;119:252-65.
- [46] Beaulieu-Bonneau S, Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*. 2009;21:654-66.
- [47] Sacuiu S, Insel PS, Mueller S, Tosun D, Mattsson N, Jack CR, Jr., et al. Chronic Depressive Symptomatology in Mild Cognitive Impairment Is Associated with Frontal Atrophy Rate which Hastens Conversion to Alzheimer Dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2016;24:126-35.
- [48] Riley KP, Jicha GA, Davis D, Abner EL, Cooper GE, Stiles N, et al. Prediction of preclinical Alzheimer's disease: longitudinal rates of change in cognition. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD. 2011;25:707-17.
- [49] Schneider LS. The potential and limits for clinical trials for early Alzheimer's disease and some recommendations. *The journal of nutrition, health & aging*. 2010;14:295-8.
- [50] Kanetaka H, Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Sato T, Akai T, et al. Prediction of response to donepezil in Alzheimer's disease: combined MRI analysis of the substantia innominata and SPECT measurement of cerebral perfusion. *Nuclear medicine communications*. 2008;29:568-73.
- [51] Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris, France: Presses Universitaires de France; 1964.
- [52] Schmidt M. *Rey Auditory-Verbal Learning Test*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1996.
- [53] Wechsler D. *Wechsler Memory Scale*. 3 ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.

- [54] Rouleau I. Personal normative data.
- [55] Benedict R, Schretlen D, Groninger L, Dobraski M, Sphritz B. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability and validity. *Psychological Assessment*. 1996;8:145-53.
- [56] Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney NR, Spreen O. *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1994.
- [57] Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Bohac DL, Tangalos EG, Graff-Radford NR, et al. Mayo's older Americans normative studies: category fluency norms. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20:194-200.
- [58] Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 1999;14:167-77.
- [59] Culbertson WC, Zillmer EA. *Tower of London – Drexel University*. 2 ed. North Tonawanda, NY: MHS Assessment; 2005.
- [60] Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. *Delis-Kaplan Executive Function System™ (D-KEFS™)*. San Antonio: TX: The Psychological Corporation; 2001.
- [61] Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3 ed. San Antonio: TX: Harcourt Brace & Company; 1997.
- [62] *Army Individual Test Battery: Manual of Directions and Scoring*. Washington DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.
- [63] Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2004;19:203-14.
- [64] Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe. *Archives of Scientific Psychology*. 1944;30:206-356.
- [65] Speen O, Strauss EA. *Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press; 1991.
- [66] Qualls CE, Bliwise NG, Stringer AY. Short forms of the Benton judgment of line orientation test: Development and psychometric properties. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2000;15:159-63.
- [67] Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *Boston Naming Test*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.



**Table 1 (2.3).** Demographic variables in control and aMCI subjects

	<b>CTRL (n=16)</b>	<b>a-MCI (n=8)</b>	<b>P- value</b>
<b>Sex *</b>	10W; 6M	4W; 4M	0.55
<b>Age (yrs)</b>	71.3 $\pm$ 4.3	75.0 $\pm$ 6.2	0.10
<b>Education (yrs)</b>	15.2 $\pm$ 3.8	14.6 $\pm$ 1.2	0.74
<b>Beck Depression Inventory II</b>	4.5 $\pm$ 4.3	9.3 $\pm$ 6.0	0.06
<b>Beck Anxiety Inventory</b>	4.4 $\pm$ 4.2	5.0 $\pm$ 6.6	0.81
<b>Epworth Sleepiness Scale</b>	8.1 $\pm$ 5.6	7.4 $\pm$ 5.2	0.80
<b>Proportion with APO<math>\epsilon</math>-4 allele*</b>	25% (4)	50% (4)	0.23

\* Pearson chi-square test. Results are presented as mean  $\pm$  standard deviation  
W, women; M, male; APO $\epsilon$ -4, Apolipoprotein  $\epsilon$ -4 allele.

**Table 2 (2.4).** Cognitive domains and neuropsychological tests scores (z scores) between control and aMCI subjects

Neuropsychological Tests	Neuropsychological Variables	CTRL (n=16)	a-MCI (n=8)	P- value
<b>Verbal and visual learning and memory</b>				
<b>Rey Auditory-Verbal Learning Test (15 words)</b>	Sum of trials 1 to 5	1.49 ± 1.06	-1.18 ± 0.96	<b>&lt;0.001</b>
	Delayed recall (20 min)	1.35 ± 0.94	-1.61 ± 1.17	<b>&lt;0.001</b>
	Recognition	0.50 ± 0.58	-1.21 ± 1.72	<b>0.001</b>
<b>Logical Memory (WMS-III)</b>	Immediate recall	0.48 ± 0.75	-1.59 ± 1.09	<b>&lt;0.001</b>
	Delayed recall	0.37 ± 0.58	-2.81 ± 1.49	<b>&lt;0.001</b>
<b>Brief Visuospatial Memory Test-Revised</b>	Total recall	0.26 ± 1.18	-1.56 ± 0.78	<b>&lt;0.001</b>
	Delayed recall	0.57 ± 1.11	-1.58 ± 0.78	<b>&lt;0.001</b>
	Recognition hits	-0.14 ± 1.01	-0.14 ± 1.14	1.00
<b>Executive functions</b>				
<b>Verbal fluency</b>	Semantic (Number of words)	-0.50 ± 0.59	-1.12 ± 0.85	<b>0.048</b>
	Letter (Number of words)	0.05 ± 0.10	-0.52 ± 1.02	0.20
<b>Tower of London</b>	Total correct	0.33 ± 1.42	0.61 ± 1.10	0.68
	Total moves	0.50 ± 1.29	0.12 ± 0.81	0.52
<b>Stroop D-KEFS</b>	Part III-I; Time	-0.02 ± 0.41	0.29 ± 1.62	0.48
	Part III; Errors	0.54 ± 0.34	0.19 ± 0.57	0.08
	Part IV- (part I+II); Time	0.08 ± 0.44	0.00 ± 1.93	0.87
	Part IV; Errors	0.46 ± 0.45	-0.67 ± 1.53	<b>0.01</b>
<b>Attention</b>				
<b>Digit Span (WAIS-III)</b>	Total score	0.04 ± 0.67	-0.37 ± 1.04	0.25
<b>Trail Making Test</b>	Part A; Time	0.08 ± 0.95	-1.20 ± 3.13	0.14
<b>Coding (WAIS-III)</b>	Total score	1.04 ± 0.84	-0.42 ± 0.87	<b>&lt;0.001</b>
<b>Visuospatial ability</b>				
<b>Copy of the Rey-O figure</b>	Total score	0.26 ± 0.68	-0.60 ± 4.63	0.06

<b>Bloc Design (WAIS-III)</b>	Total score	0.42 ± 0.81	-0.08 ± 1.10	0.32
<b>Benton Judgment of Line</b>	Total score	1.15 ± 1.01	1.28 ± 0.62	0.76
<b>Orientation</b>				
<b>Language</b>				
<b>Boston Naming Test</b>	Total score	0.66 ± 0.57	-1.46 ± 2.03	<b>&lt;0.001</b>
<b>Vocabulary (WAIS-III)</b>	Total score	0.22 ± 0.77	-0.04 ± 1.27	0.54

Results are presented as mean Z-scores ± standard deviation. A performance with a Z-score  $\leq -1.5$  on at least two tests in one cognitive domain was defined as cognitive decline in that domain.

WMS-III, Wechsler Memory Scale third edition; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale third edition; D-KEFS, Delis-Kaplan Executive Function System

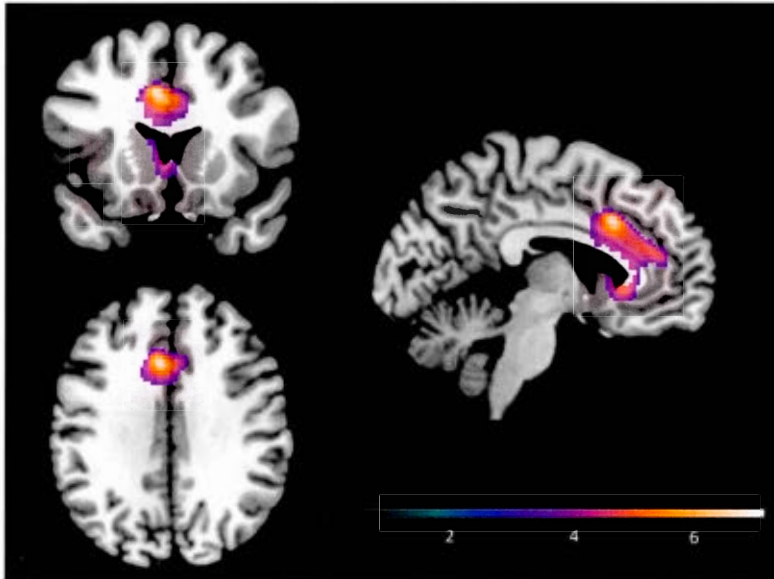
**Table 3 (2.5).** Significantly hypoperfused regions in aMCI compared to control subjects in (A) REM sleep and (B) wakefulness

<b>(A) Hypoperfusion during REM sleep</b>						
Cluster Size (k)	Location	Side	Peak T-value	MNI coordinates		
				X	Y	Z
1795	Middle cingulate	L	6.82	-6	18	34
	Anterior cingulate	R	5.31	10	40	22
	Olfactory cortex	L	5.02	-4	24	-2
	Anterior cingulate	L	5.01	-4	40	18
<b>(B) Hypoperfusion during wakefulness</b>						
Cluster Size (k)	Location	Side	Peak T-value	MNI coordinates		
				X	Y	Z
398	Anterior cingulate	R	4.58	2	28	24

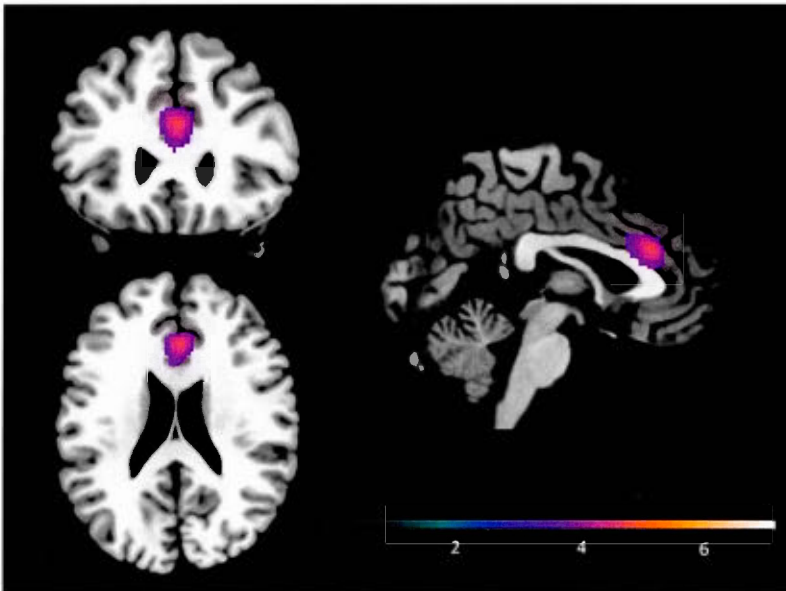
Locations according to the Automated Anatomical Labeling Atlas; FDR corrected  $p < 0.05$ .  
L, left; R, right; MNI, Montreal Neurological Institute.

**Figure 1 (2.2).** Hypoperfusion in aMCI subjects compared to controls during (A) REM sleep and (B) wakefulness. The hypoperfusion is greater and more extended in REM sleep (anterior cingulate cortex, middle cingulate cortex and olfactory cortex) compared to the hypoperfusion during wakefulness (anterior cingulate cortex)

(A)



(B)



CHAPITRE III  
DISCUSSION ET CONCLUSION

## 1. Résultats généraux

Le but de la présente thèse était de vérifier la pertinence de l'étude du SP dans l'identification de la phase prodromale de la MA, c'est-à-dire le TCL-a. Pour ce faire, deux études ont été réalisées. La première avait pour objectif la comparaison de l'EEGq en SP et à l'éveil de trois groupes, soit un groupe de 22 individus atteints d'un TCL-a, un groupe de 10 personnes atteintes d'un TCL-na et un groupe de 32 participants témoins. Les résultats principaux ont montré une interaction significative groupe par stade (éveil, SP) pour la région fronto-latérale. Plus précisément, le groupe de TCL-a se différenciait du groupe témoin, et ce, de façon plus significative pour ce qui est du SP. De plus, le SP permettait de distinguer les deux sous-groupes de TCL, ce qui n'était pas le cas à l'éveil. L'intérêt de cette étude réside dans le fait qu'elle a démontré pour la première fois un ralentissement de l'EEGq du SP dans le TCL-a, une condition menant à la MA dans plus de 50% des cas (Bowen et al., 1997). Elle a également établi que ce ralentissement en SP est plus important qu'à l'éveil et qu'il permet de mieux distinguer le TCL-a du TCL-na et du vieillissement normal.

Cette étude est en continuité avec celles menées par Petit et al. (1992), qui ont montré des résultats similaires dans la MA en utilisant la même technique d'analyse d'EEGq, soit l'analyse spectrale. Ces études avaient révélé que le ralentissement en SP était présent de façon prédominante pour la région temporale, suivie des régions temporo-occipitales et frontales. Les études d'EEGq effectuées à l'éveil indiquent un patron d'atteinte semblable, les régions antérieures étant atteintes dans la phase prodromale de la MA. Avec l'avancée de la maladie, les régions postérieures sont successivement touchées (Scarscia et al., 2014). Ces localisations sont quelque peu différentes de celles qui ont été identifiées dans le premier article de la thèse, puisqu'aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée pour les régions temporales. Toutefois, la comparaison directe entre les ratios de ralentissement pour la région

temporale antérieure entre les groupes de TCL-a et de témoins à l'aide d'un Test-t montrait une différence significative, tant pour l'éveil que le SP. Étant donné que les individus dans le groupe de TCL-a ont été recrutés dans la communauté, il est possible que la neurodégénérescence ait été peu avancée, ce qui se reflèterait par des atteintes moins importantes sur le plan de l'EEG. À l'appui de cette hypothèse, une augmentation de puissance dans la bande de fréquence delta pour les régions frontales, mais pas pour les régions temporales, est présente chez les personnes ayant une plainte mnésique subjective, une condition présumée précéder le TCL (Babiloni, Visser, et al., 2010). De ce fait, la divergence entre nos résultats et ces derniers pourrait s'expliquer par le stade clinique précoce des participants avec un TCL-a inclus dans l'étude.

Malgré le fait que plusieurs années se soient écoulées depuis ces découvertes, très peu de publications ont porté sur l'EEG en SP dans la MA ou sa phase prodromale. En fait, seulement deux études outre celles présentées précédemment ont évalué cette mesure dans la MA. La première s'est intéressée à la distinction entre des individus déments ayant une MA et des individus témoins. Une augmentation globale de la puissance dans la bande de fréquence delta et une diminution dans la bande de puissance bêta ont été observées lors du SP (Prinz, Larsen, Moe, & Vitiello, 1992). La deuxième étude, effectuée par le même groupe de recherche, a montré que ces marqueurs différenciaient adéquatement des personnes âgées atteintes d'une dépression majeure, des personnes diagnostiquées avec la MA et des personnes cognitivement saines (Moe, Larsen, Prinz, & Vitiello, 1993). Pour ce qui est de la phase prodromale de la MA, une seule étude a évalué les caractéristiques du SP. Celle-ci a été effectuée sur un modèle de souris transgénique de la MA et a révélé une augmentation de puissance dans la bande delta à un stade précoce chez ces animaux. Ce ralentissement précédait les déficits mnésiques et la fragmentation du sommeil et était concomitant avec des déficits sur le plan de la plasticité hippocampique (Platt et al., 2011). Dans le TCL, un ralentissement de l'EEGq en SP a également été mis en



évidence chez des individus atteints de la maladie de Parkinson et ayant développé un TCL (Latreille et al., 2016). Des résultats similaires sont aussi retrouvés chez des personnes présentant un trouble comportemental en sommeil paradoxal, un prodrome de la maladie Parkinson, ainsi que des atteintes cognitives (Iranzo et al., 2010). Par contre, le ralentissement présent en SP n'était pas plus prononcé que celui retrouvé à l'éveil. En effet, ces participants souffraient pour la grande majorité d'un TCL-na, une condition qui est liée au développement de la démence parkinsonienne et de la démence à corps de Lewy (Busse et al., 2006; Jungwirth et al., 2012). En fait, on ne retrouve aucune étude ayant évalué l'EEGq en SP dans la phase prodromale de la MA dans la littérature scientifique. La première étude présentée dans cette thèse répond donc à une question jusqu'alors inexplorée dans la littérature scientifique.

La deuxième étude de la thèse visait l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des mesures de perfusion cérébrale en SP et à l'éveil dans l'identification des individus ayant un TCL-a. Les participants inclus dans celle-ci étaient distincts de ceux de la première étude, soit un groupe de 8 participants diagnostiqués avec un TCL-a et un groupe de 16 individus témoins. Deux études d'imagerie fonctionnelle ont été effectuées par le biais de la TEMP : une pour laquelle l'injection du radiotraceur a eu lieu durant le SP et une pour laquelle l'injection était effectuée durant l'éveil. La différence entre les deux groupes a été évaluée pour chacun des états. Une région d'hypoperfusion comprenant le cortex cingulaire antérieur et médian et le cortex olfactif a été trouvée dans le groupe TCL-a pour le SP, tandis qu'une zone d'hypoperfusion restreinte au cortex cingulaire antérieur a été démontrée pour l'éveil. De plus, la région la moins perfusée du cortex cingulaire antérieur lors du SP permettait de classer correctement 93,8% des participants avec 87,5% de sensibilité et 100% de spécificité, tandis que cette même mesure dérivée de l'éveil permettait de classer 81,3% des participants avec 62,5% de sensibilité et de 100% de spécificité. Finalement, les performances en mémoire épisodique verbale (apprentissage et rétention) corrélaient davantage avec la perfusion dans le cortex

cingulaire antérieur durant le SP qu'avec la perfusion dans cette région à l'éveil. Les résultats de cette étude permettent donc de conclure que la perfusion en SP permet de mieux classer les individus ayant un TCL-a des individus témoins que les mêmes mesures prises à l'éveil, et que cette variable est corrélée avec les performances mnésiques.

Les pourcentages de classification correcte dans la discrimination du TCL-a du vieillissement normal à l'aide du TEP et du TEMP sont, dans la majorité des études, plus faibles que ceux obtenus pour le SP dans l'article présenté et se comparent à ceux obtenus dans la présente étude pour l'éveil, c'est-à-dire entre 62 et 85% (Asenbaum et al., 1995; Dauvilliers et al., 2011; Madsen et al., 1991; Mayer, Bitterlich, Kuwert, Ritt, & Stefan, 2015). En fait, une seule étude a obtenu un pourcentage plus élevé, soit 100% de classification correcte (Bailly et al., 2015). Ce résultat impressionnant a été obtenu en utilisant le métabolisme du glucose cérébral (TEP) à l'éveil dans la région du cortex cingulaire antérieur chez cinq patients diagnostiqués avec un TCL-a et sept participants témoins. Par contre, en plus du fait que leur échantillon est très petit, leurs participants atteints de troubles cognitifs ont été référés par des cliniques de la mémoire. Or, le pourcentage de conversion des individus TCL provenant de la communauté est plus faible que celui de ceux provenant d'institutions cliniques (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). De ce fait, la neurodégénérescence était probablement plus avancée dans cet échantillon, rendant les altérations fonctionnelles plus facilement détectables. Notons que lors d'analyses préliminaires à la publication de la deuxième étude effectuées avec cinq participants TCL-a et sept participants témoins, un pourcentage de classification correcte de 100% était également obtenu avec les mesures de perfusion en SP (Brayet et al., 2015).

Les résultats obtenus à l'éveil dans le deuxième article présenté sont partiellement compatibles avec ceux des autres recherches publiées sur le sujet. Effectivement, les études ayant mesuré le métabolisme du glucose ou la perfusion cérébrale durant

l'éveil dans le TCL-a indiquent une dysfonction principalement dans les régions cingulaires, pariétales et temporales ainsi que dans le précuneus, l'hippocampe et le cortex entorhinal (De Santi et al., 2001; Nobili et al., 2008; Shaffer et al., 2013; Staffen et al., 2009). Ces régions, et notamment le cortex cingulaire antérieur, ont été liées au déclin cognitif et à conversion vers la MA dans le TCL (Anchisi et al., 2005; Borroni et al., 2006; Johnson et al., 2007).

Également, d'autres études ont montré une relation entre la mémoire et l'intégrité du cortex cingulaire antérieur. Chez les sujets possédant une très bonne mémoire, les connexions fonctionnelles entre le cortex cingulaire antérieur et l'hippocampe, le cortex cingulaire médian et le gyrus temporal supérieur ainsi que cortex cingulaire postérieur et le précuneus sont plus importantes et corrélées avec les performances en mémoire (Lin et al., 2017). De plus, les sujets ayant une plainte mnésique subjective présentent une accumulation de  $\beta$ A dans le cortex préfrontal médian droit, les cortex cingulaires antérieur et postérieur, et le précuneus (Perrotin, Mormino, Madison, Hayenga, & Jagust, 2012). Le cortex cingulaire antérieur est la seule région pour laquelle l'accumulation de  $\beta$ A a été corrélée négativement avec la performance au rappel immédiat à un test de rappel d'histoires dans une étude portant sur le vieillissement normal (Rosenberg et al., 2013). Dans le TCL et la MA, une accumulation de  $\beta$ A dans la région du cortex cingulaire (entre autres) a été mise en relation avec des performances cognitives plus faibles, notamment au MMSE et aux épreuves mnésiques (Huang et al., 2013; Rosenberg et al., 2013). Finalement, une étude ayant mesuré la relation entre la perfusion dans les parties antérieure et postérieure du cortex cingulaire dans un groupe comprenant des participants témoins, des participants avec un TCL ayant progressé ou non vers une MA et des participants avec la MA a indiqué une corrélation positive entre la perfusion dans le cortex cingulaire antérieur (mais pas postérieur) pour un test de traçage de pistes faisant appel aux fonctions exécutives (Johnson et al., 2007). Par contre, aucune corrélation

n'a été retrouvée pour le test évaluant les capacités mnésiques, ce qui diverge des résultats du deuxième article de la thèse.

Deux régions supplémentaires montraient une hypoperfusion pour le groupe TCL-a lors du SP dans le deuxième article de la thèse. La première, le cortex cingulaire médian, est considérée comme faisant partie du cortex cingulaire postérieur dans plusieurs articles. Tel que décrit précédemment, cette région est connue pour présenter des perturbations fonctionnelles dans le TCL (Nobili et al., 2008; Staffen et al., 2009). La deuxième, le cortex olfactif, montre des atteintes structurelles et fonctionnelles dans la MA et dans le TCL, ces dernières étant mesurées par l'IRM fonctionnelle (Li, Howard, & Gottfried, 2010; Vasavada et al., 2015). De plus, des difficultés sur le plan de l'olfaction sont présentes spécifiquement dans le TCL-a en comparaison au TCL-na (Devanand et al., 2010; Kareken et al., 2001). Par contre, les études en TEP et en TEMP indiquent que cette structure est touchée plus tardivement dans la MA, soit au stade de la démence. Puisque le cortex olfactif dépend grandement de la transmission cholinergique, il est probable que cet état permette de démasquer les changements précoces ayant lieu dans cette région lors de la phase prodromale de la MA. Une atteinte fonctionnelle indétectable à l'éveil dû à l'activité des autres neurotransmetteurs serait ainsi révélée.

Toutefois, la région du cortex cingulaire antérieur n'a pas été retrouvée dans plusieurs études d'imagerie portant sur TCL-a. Effectivement, certaines recherches ont montré que le cortex cingulaire antérieur était préservé même lorsque la MA était avérée (Callen, Black, Gao, Caldwell, & Szalai, 2001; Kuntzelmann et al., 2013). La région du cortex cingulaire postérieur fait davantage l'unanimité dans la littérature comme marqueur du TCL-a et prédicteur de la MA, tant pour les recherches ayant utilisées l'imagerie fonctionnelle que l'imagerie structurelle (Anchisi et al., 2005; Bai et al., 2009; Chetelat et al., 2005; Sohn et al., 2015; Tondelli et al., 2012). Ainsi, le fait que seul le cortex cingulaire antérieur ait été démontré comme hypoperfusé à

l'éveil chez le groupe TCL-a pourrait être dû au petit nombre de sujets et au fait que nos participants TCL-a ont été recrutés dans la communauté. Une autre hypothèse plausible est que le groupe de participants sélectionnés pour la deuxième étude de cette thèse présentait davantage de symptômes dépressifs que le groupe de participants témoins. En effet, la différence entre les scores totaux à l'inventaire des symptômes dépressifs de Beck de ces deux groupes montrait une tendance vers un score plus élevé pour le groupe clinique ( $p = 0.06$ ). Puisque le cortex cingulaire antérieur a été corrélé plusieurs fois avec les symptômes dépressifs et avec l'apathie dans le TCL et la MA, ceci représente une piste intéressante (Rosenberg, Nowrangi, & Lyketsos, 2015; Sacuiu et al., 2016). Néanmoins, cela n'invalide pas les résultats présentés dans cette thèse, puisque les symptômes dépressifs sont souvent présents dans la MA et sa phase prodromale. À l'appui de cette affirmation, une baisse d'activation mesurée par IRMf dans les régions cingulaires antérieures et frontales inférieures ainsi que dans l'hippocampe et l'insula prédit le développement de troubles cognitifs deux ans plus tard chez des personnes âgées présentant une dépression tardive (Wang et al., 2012).

L'injection d'un radiotracer durant le SP a déjà été effectuée chez quelques participants souffrant d'autres conditions cliniques, telles que le trouble comportemental en sommeil paradoxal, la maladie de Parkinson et la narcolepsie, ainsi que chez des jeunes adultes en bonne santé (Asenbaum et al., 1995; Dauvilliers et al., 2011; Madsen et al., 1991; Mayer et al., 2015). Par contre, le nombre de participants inclus dans ces études était faible, soit de 1 à 11, et seulement une étude comportait un groupe témoin, composé d'uniquement deux participants. L'étude présentée dans le deuxième article de cette thèse demeure à ce jour la seule ayant utilisé une imagerie cérébrale fonctionnelle pendant le SP chez un groupe de personnes présentant une atteinte cognitive. Il s'agit donc d'un protocole de recherche

novateur et original, qui propose un tout nouveau marqueur de la phase prodromale de la MA.

## 2. Interprétation des résultats

### 2.1 Système cholinergique et cognition

Le système cholinergique est composé de deux principaux groupes de neurones: le premier est localisé dans le prosencéphale basal et le deuxième dans le tronc cérébral (Peter et al., 2016). Le prosencéphale basal constitue la principale source d'acétylcholine projetant vers le cortex et l'hippocampe. Il inclut le noyau du septum médian, les bras horizontal et vertical de la bande diagonale de Broca et le noyau basal de Meynert. Ces noyaux projettent vers la formation hippocampique, les aires néocorticales, le bulbe olfactif et les régions thalamiques réticulaires. Ces régions sont impliquées dans plusieurs processus cognitifs, dont les processus mnésiques et attentionnels. De ce fait, le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques provoque des déficits cognitifs et mnésiques chez des patients adultes sains à un niveau similaire à celui retrouvé dans la démence (Drachman, 1977). Également, les lésions sélectives du prosencéphale basal chez des animaux induisent principalement des déficits attentionnels, mais aussi sur le plan de l'apprentissage et de la mémoire (Schliebs & Arendt, 2006). De plus, l'atteinte précoce du système cholinergique et l'atrophie du noyau basal de Meynert dans la phase prodromale de la MA sont liées aux déficits mnésiques, attentionnels, exécutifs et de compréhension verbale (Alegret et al., 2014; Grothe et al., 2010; Haense et al., 2012; Teipel et al., 2011). D'ailleurs, la mort neuronale débiterait plus précocement dans ce noyau et dans le locus coeruleus que dans le cortex enthorinal, ce expliquerait la baisse cholinergique précoce (Arendt, Bruckner, Morawski, Jager, & Gertz, 2015). Les neurones cholinergiques du tronc cérébral sont toutefois épargnés au début de la maladie (Mesulam, 2004). Ainsi, ces éléments montrent que l'acétylcholine est un neurotransmetteur important dans le fonctionnement cognitif.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase visent à augmenter la présence d'acétylcholine dans la synapse en inhibant l'enzyme qui la dégrade. La prise de telles molécules restaure l'activité fonctionnelle dans certaines régions de l'encéphale liées aux fonctions cognitives et diminue le pourcentage de déclin cognitif. Par exemple, une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre des régions impliquées dans l'attention et la mémoire, soit l'hippocampe et la jonction frontale inférieure, est retrouvée dans le TCL après trois mois de traitement (Pa et al., 2013). Également, une certaine amélioration de la mémoire à court terme et des capacités de résolution de problèmes chez des individus avec un TCL-a et une augmentation modeste des capacités mnésiques, attentionnelles et langagières chez des patients atteints de la MA sont démontrées à des stades légers ou modérés (Koontz & Baskys, 2005; Weintraub, Somogyi, & Meng, 2011).

Ainsi, on peut affirmer que, chez les personnes avec un TCL-a, les régions touchées par le ralentissement de l'EEG dans le premier article de la thèse et par l'hypoperfusion dans le deuxième article dépendent, au moins en partie, de l'activité cholinergique. En effet, l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral est captée par les électrodes frontales et fronto-temporales. Or, cette région est fonctionnellement connectée au cortex cingulaire, à la région hippocampique et au cortex entorhinal grâce à des projections cholinergiques (Medalla & Barbas, 2012). De surcroît, le cortex cingulaire, tout comme le cortex olfactif, partage de nombreuses connexions avec le prosencéphale basal et le lobe temporal médian (Braskie et al., 2009; Li et al., 2014; Zaborszky, Carlsen, Brashear, & Heimer, 1986). D'ailleurs, dans le deuxième article de la thèse, des corrélations positives entre la perfusion dans une région d'intérêt située dans le cortex cingulaire antérieur et le score au rappel différé en mémoire verbale sont retrouvées pour le groupe de TCL-a. Cela suggère que la baisse de perfusion mise en évidence dans ce groupe de participants n'est pas fortuite, mais bien liée aux troubles cognitifs qui caractérisent ce trouble.



Notons toutefois que certaines études récentes remettent en question le fait que les déficits mnésiques dans le TCL sont liés à la baisse de transmission cholinergique. En effet, Peter et al. (2016) n'ont pas trouvé de relation entre les changements structuraux et fonctionnels du système cholinergique dans le TCL et la mémoire épisodique verbale. Il semblerait que les déficits mnésiques sont apparents lorsqu'au moins 30% des neurones du prosencéphale basal ont dégénéré (Schliebs & Arendt, 2006). Or, dans leur échantillon de participants TCL, ce taux était de 15%. Par contre, ceux-ci n'avaient pas nécessairement des atteintes mnésiques, ce qui signifie que des individus avec un TCL-na ont été inclus dans l'étude. Ces éléments expliquent peut-être l'absence de lien entre les déficits cholinergiques et mnésiques.

Il convient aussi de nuancer le postulat selon lequel l'atteinte cholinergique dans le TCL-a découle d'une perte neuronale dans le noyau basal de Meynert. En effet, des évidences soutiennent que l'atteinte du système cholinergique n'est présente qu'à un stade avancé de la MA. Par exemple, une étude a démontré une réduction de taux d'acétylcholine corticaux seulement dans les cas avancés de MA (Davis et al., 1999), tandis qu'une étude post-mortem n'a pas montré de diminution du nombre de neurones cholinergiques situés le noyau basal de Meynert au stade TCL et de démence légère (Gilmor et al., 1999). DeKosky et al. (2002) ont même rapporté une augmentation de l'enzyme responsable de la synthèse de l'acétylcholine dans les régions frontales supérieures et dans l'hippocampe de participants TCL, tandis qu'elle était diminuée chez les participants avec une MA à un stade avancé. Par contre, cette variable n'était pas corrélée avec les performances cognitives. Les auteurs proposent que cette « uprégulation » puisse être causée par un mécanisme compensatoire de la transmission cholinergique dans le stade prodromal de la MA. Finalement, Mufson, Counts, Fahnstock, et Ginsberg (2007) ont démontré qu'une diminution des facteurs neurotrophiques favorisant la survie des neurones cholinergique était présente dans le TCL, ce qui entraînerait par la suite une perte neuronale au niveau du noyau basal de Meynert au stade de démence. Plusieurs études suggèrent néanmoins une diminution



modérée de la transmission cholinergique est déjà présente au stade prodromale de la MA (Haense et al., 2012; Herholz et al., 2008; Rinne et al., 2003).

Ces données qui semblent contradictoires pourraient élucider partiellement les résultats mitigés des études cliniques dans le TCL (Fitzpatrick-Lewis, Warren, Ali, Sherifali, & Raina, 2015). Effectivement, les taux d'acétylcholine varient selon les individus qui ont un TCL, ce qui est cohérent étant donné l'hétérogénéité de leur devenir clinique (Kanetaka et al., 2008). D'ailleurs, bien que Herholz, Weisenbach, Kalbe, Diederich, et Heiss (2005) n'ont trouvé aucune différence entre l'activité cholinergique d'un groupe de participants TCL et d'un groupe de participants contrôle, cette différence devenait significative lorsque les TCL ayant converti vers une MA étaient comparés aux TCL n'ayant pas développé de démence. En effet, les premiers avaient des taux anormalement bas, tandis que les seconds se comparaient au groupe contrôle. Lorsqu'on porte attention aux résultats des participants TCL-a dans les deux articles présentés dans la thèse, on remarque la présence d'une variabilité interindividuelle plus importante que dans les autres groupes. En effet, tant pour l'éveil que pour le SP, l'écart-type du groupe de TCL-a pour le ratio de ralentissement des régions frontales et fronto-temporales est plus grand que celui des groupes témoins et TCL-na. Ainsi, il peut être proposé que les inhibiteurs d'acétylcholinestérase seraient utiles chez les individus dont le système cholinergique est affecté au-delà d'un certain seuil. En revanche, des dysfonctions trop importantes dans ce système empêcheraient les effets bénéfiques de la médication. Cette hypothèse pourrait expliquer également les effets modestes de ce type de traitement dans la MA (Schliebs & Arendt, 2006).

### 2.3 Sommeil paradoxal et cognition

Le SP est caractérisé par une augmentation de l'activité du système cholinergique (Kodama et al., 1990; Vazquez & Baghdoyan, 2001). Effectivement, ce stade de

sommeil dépend davantage de l'acétylcholine que de n'importe quel autre neurotransmetteur. Par conséquent, l'administration d'un antagoniste cholinergique supprime le SP (Platt & Riedel, 2011). Ainsi, l'activité fonctionnelle dans plusieurs régions qui dépendent du système cholinergique, dont le tegmentum pédonculopontin, les aires temporo-occipitales, le prosencéphale basal, le cervelet, le noyau caudé, le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus, est accrue lors du SP par rapport à l'éveil et aux autres stades de sommeil (Dang-Vu et al., 2007). Les résultats du deuxième article de thèse montrent en effet une plus grande perfusion lors du SP en comparaison à l'éveil pour la région d'intérêt extraite située dans le cortex cingulaire antérieur, qui reçoit plusieurs projections cholinergiques (Li et al., 2014).

Les régions montrant une hyperperfusion dans le SP sont également connues pour être impliquées dans les réseaux mnésiques. Le rôle de ce stade de sommeil dans la mémoire procédurale et visuo-spatiale a fait l'objet de nombreuses publications, tandis que des preuves récentes indiquent qu'il est également impliqué dans la mémoire épisodique (Maquet, 2001). En effet, la durée du SP augmente à la suite d'un apprentissage et cette variable est associée avec de meilleurs résultats aux épreuves de mémoire verbale et procédurale chez des participants âgés sans troubles cognitifs (Born, Rasch, & Gais, 2006; Lafortune et al., 2014; Poe, Walsh, & Bjorness, 2010). De plus, la privation de SP entraîne de moins bonnes performances dans des tests mesurant la mémoire épisodique par rapport à la privation de SL ou qu'un délai d'endormissement (Rauchs et al., 2004). Finalement, la présentation de stimuli auditifs durant le SP suite à un apprentissage conjoint de visages et de sons augmente le rappel de ces visages ainsi que l'activité fonctionnelle multimodale durant cette tâche (Sterpenich et al., 2014). L'activation importante du système limbique durant le SP suggère également son implication dans les processus émotionnels, dont la mémoire liée aux émotions (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, & McCarley, 2012).

Ces données renforcent l'idée selon laquelle le SP favorise l'encodage et la consolidation de l'information verbale et non verbale. En fait, l'implication du SP dans les processus mnésiques reposerait principalement sur l'apport cholinergique important qui y a lieu (Diekelmann & Born, 2010; Harand et al., 2012). L'acétylcholine permet à l'hippocampe de générer de l'activité dans la bande de fréquence thêta lors de l'éveil et du SP (Brown et al., 2012; Poe et al., 2010). La puissance dans cette bande de fréquence est augmentée après un apprentissage chez des jeunes adultes (Fogel, Smith, & Cote, 2007). Or, cette activité est liée au processus de potentialisation à long terme. Celui-ci nécessite une dépolarisation de la membrane postsynaptique en même temps qu'un potentiel d'action présynaptique. Cette double action engendre la cascade d'événements moléculaires qui crée une augmentation à long terme de la force synaptique, qui est à base de la consolidation de l'information (Poe et al., 2010). Ainsi, dans le SP, ces processus permettraient de réactiver les traces mnésiques faites à l'éveil par le biais de connections entre le néocortex et l'hippocampe (Brown et al., 2012; Diekelmann & Born, 2010). En effet, le patron d'activation neuronale qui a lieu dans l'hippocampe durant le SP est similaire à celui retrouvé lorsqu'un apprentissage est effectué préalablement à l'éveil (Brown et al., 2012). De ce fait, le rôle du SP dans la mémoire semble être plus spécifiquement lié à l'intégration et l'assimilation de nouvelles informations dans des réseaux associatifs déjà existants (Hasselmo, 1999).

Dans le TCL-a et la MA, la diminution du pourcentage de SP a été associée avec les performances inférieures aux épreuves neuropsychologiques (Liguori et al., 2016; Maestri et al., 2015; Petit et al., 2017). Cette réduction peut être attribuable à la neurodégénérescence du noyau basal de Meynert. Effectivement, ce noyau exerce normalement une inhibition du noyau réticulé du thalamus, lui-même responsable de la génération du SL (Petit, Gagnon, Fantini, Ferini-Strambi, & Montplaisir, 2004). De plus, le score à un outil de dépistage de la démence (le « Mini-Mental State Examination »; MMSE) corrèle avec le ralentissement de l'EEGq en SP pour les

régions frontales, pariéto-occipitales et temporales chez des participants atteints de la MA (Montplaisir et al., 1996). De façon intéressante, aucune corrélation n'a été trouvée entre ce test et les mesures de TEMP à l'éveil, suggérant que les mesures dérivées du SP sont davantage liées aux dysfonctions présentes dans ce type de démence. Alors qu'une diminution de l'efficacité de sommeil a été observée pour le groupe de TCL-a dans le deuxième article de la thèse, aucune différence dans le pourcentage de SP n'était présente dans les deux études présentées. Il est possible qu'étant donné le stade précoce de l'atteinte cognitive, la neurodégénérescence causée par la maladie n'ait pas encore affecté l'architecture du sommeil de ces participants. D'autre part, il faut se rappeler que seulement 50% de ces participants développeront la MA et donc certains d'entre eux ne présentent peut-être aucune atteinte cholinergique, ce qui occasionnerait une variabilité dans les résultats. Par contre, davantage de mesures de mémoire verbale corrélaient avec la perfusion en SP dans la région d'intérêt située dans le cortex cingulaire antérieur en comparaison avec la même mesure prise à l'éveil, ce qui suggère un lien plus grand entre le SP et la mémoire verbale. Effectivement, la mesure dérivée de l'éveil ne corréla qu'avec le score au rappel différé au test des 15 mots de Rey; celle issue du SP corréla avec cette variable ainsi qu'avec la somme des cinq essais et le score au rappel immédiat de cette épreuve.

Le lien entre le SP et les processus mnésiques est intéressant. Cependant, l'intérêt de l'étude de ce stade de sommeil dans la MA et sa phrase prodromale réside plutôt sur l'importance de la transmission cholinergique et l'inhibition de plusieurs autres systèmes neurochimique qui est spécifique à cet état (Vazquez & Baghdoyan, 2001). Il s'agit donc d'un état idéal pour mesurer l'intégrité de la transmission cholinergique (Latreille et al., 2016). Ainsi, au-delà de l'implication du SP et du système cholinergique dans la mémoire, l'étude du SP est pertinente du fait qu'elle pourrait permettre de démasquer la baisse cholinergique présente précocement dans la MA. Les expérimentations effectuées dans la thèse montrent qu'effectivement, le SP

confère un avantage dans le dépistage des individus avec un des troubles mnésiques, en comparaison à l'éveil. Les mesures dérivées de la perfusion cérébrale en SP permettent de mieux classer les groupes de TCL-a et les participants témoins, et le ratio de ralentissement de l'EEG dans ce stade diffère plus significativement entre ces groupes. De plus, cette dernière mesure discrimine entre les groupes de TCL-a et de TCL-na. Tel que mentionné précédemment, certains individus diagnostiqués avec un TCL-na ont un risque accru de développer une démence autre que la MA. Or, ces types de démences présentent, elles aussi, des dysfonctions cholinergiques. Dans ce contexte, il est pertinent de se questionner sur la spécificité des dysfonctions observées dans le SP.

## 2.4 Autres pathologies cholinergiques

Des déficits cholinergiques causés par une perte neuronale et accompagnés de troubles cognitifs sont aussi présents dans des conditions cliniques autres que la MA, telles que le syndrome de Down, la maladie de Pick, le syndrome de Korsakoff, la paralysie supra-nucléaire, la maladie de Creutzfeld-Jakob, la démence du boxeur, la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy (Schliebs & Arendt, 2006). De plus, une amélioration de la cognition suite à la prise d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase a été démontrée dans certaines d'entre elles, dont la démence à corps de Lewy et la maladie de Parkinson (H. F. Wang et al., 2015). Certaines études dévoilent même un plus grand bénéfice cognitif avec ce traitement dans cette dernière condition en comparaison avec la MA, ce qui s'explique probablement par l'atteinte cholinergique plus importante dans ce type de démence (Koontz & Baskys, 2005; Weintraub et al., 2011). En effet, dans la maladie de Parkinson, le système cholinergique du tronc cérébral est également atteint, en plus des neurones du prosencéphale basal (Hall et al., 2014). Toutefois, les résultats sont moins consistants pour ce qui est de la démence à corps de Lewy, puisque certains participants montrent

une dysfonction importante du système cholinergique, notamment dans les régions frontales médianes, tandis qu'il est davantage préservé chez d'autres (Marcone et al., 2012; Tiraboschi et al., 2000).

Une diminution de la durée du SP est présente dans plusieurs de ces maladies, telles que la paralysie supra-nucléaire progressive, le syndrome de Down, la maladie de Parkinson et la maladie de Creutzfeld-Jakob (Comella, Tanner, & Ristanovic, 1993; Donnet, Farnarier, Gambarelli, Aguglia, & Regis, 1992; Miano et al., 2008; Montplaisir et al., 1997). Sur le plan de l'EEGq en SP, une diminution de la puissance dans la bande de fréquence bêta est retrouvée dans la maladie de Parkinson et son prodrome, le trouble comportemental en sommeil paradoxal, et une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence alpha est présente dans cette première condition (Fantini et al., 2003; Margis, Schonwald, Carvalho, Gerhardt, & Rieder, 2015; Wetter et al., 2001). Également, le ratio de ralentissement calculé à partir de l'activité dans les régions postérieures lors du SP permet de prédire l'incidence de la démence dans la maladie de Parkinson (Latreille et al., 2016). Aussi, le ralentissement de l'EEG en SP dans les régions centrales et occipitales est caractéristique des participants avec un trouble comportemental en sommeil paradoxal qui développeront subséquemment un TCL (Iranzo et al., 2010). De façon cohérente, les déficits cholinergiques dans ces conditions ont été directement liés aux troubles cognitifs, ce qui suggère que les variables dérivées du SP mesurent l'intégrité de ce système (Latreille et al., 2016). Par contre, ces variables ne permettent pas de mieux discriminer entre ces groupes que celle dérivées de l'éveil ou du SL. De même, bien qu'un ralentissement de l'EEG soit également présent à l'éveil dans la paralysie supra-nucléaire progressive, celui-ci n'est pas retrouvé lors du SP (Montplaisir et al., 1997). Plusieurs systèmes neurochimiques sont touchés dans ces maladies, notamment la transmission dopaminergique, ce qui peut expliquer pourquoi l'avantage du SP n'y est pas retrouvé (Petit et al., 2004).

Ainsi, la supériorité du SP par rapport à l'éveil résiderait plus spécifiquement dans la détection des troubles cognitifs dus à la pathologie Alzheimer. En effet, les patients atteints de la MA ne se distinguent pas significativement des patients avec une démence vasculaire, une maladie de Parkinson ou la maladie d'Huntington sur le plan de l'EEGq d'éveil. Par contre, un profil différent semble être présent pour ce qui est de l'EEGq en SP. Le premier article de la thèse montre que les régions plus antérieures sont atteintes dans le TCL-a, c'est-à-dire qu'un ralentissement de l'EEG est présent en SP pour la région frontale et qu'une tendance est visible pour la région fronto-temporale. À l'inverse, les régions plus postérieures, c'est-à-dire les régions occipitales, pariétales, centrales et temporales, montrent des dysfonctions dans l'EEGq en SP chez des individus avec un sous-type de TCL retrouvé dans la maladie de Parkinson et le trouble comportemental en sommeil paradoxal, soit avec des troubles davantage sur les plans exécutifs, attentionnels et visuo-spatiaux (Gagnon, Bertrand, & Genier Marchand, 2012; Iranzo et al., 2010; Latreille et al., 2016). Les variables dérivées du SP seraient donc plus sensibles à la phase prodromale de la MA que les autres stades de conscience et plus utiles dans l'établissement d'un diagnostic différentiel (Petit et al., 2004).

### 3. Implications cliniques

D'après les résultats présentés dans la thèse, les variables dérivées du SP apparaissent être de meilleurs marqueurs du TCL-a que les variables obtenues à l'éveil. Puisque la recherche de marqueurs de la MA est une priorité afin de développer des traitements pharmacologiques plus efficaces, ces résultats peuvent se révéler utiles d'un point de vue clinique. En effet, ces variables pourraient être intéressantes pour suivre ou prédire l'évolution vers la démence. Toutefois, le TCL-a est une condition grandement hétérogène. Ainsi, au-delà de l'identification des individus qui développeront la MA, la recherche de variables prédictrices du succès thérapeutique



est pertinente sur le plan clinique. Plusieurs études ont œuvré en ce sens en ayant recours à différentes caractéristiques présentes dans la MA pour tenter de prédire la réponse à la suite d'un traitement pharmacologique de type inhibiteur de l'acétylcholinestérase chez des patients diagnostiqués avec la MA. Les molécules principalement étudiées sont le donepezil, la rivastigmine, la tacrine et la galantamine.

Un moins grand ralentissement de l'EEG au temps initial a été lié à une réponse clinique favorable dans la MA. Par exemple, une puissance plus faible dans la bande de fréquence delta dans les régions frontales, pariétales, occipitales et temporales et un ratio alpha/thêta plus élevé dans les régions temporales et pariéto-occipitales sont gages d'une amélioration des performances cognitives à la suite de la prise d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (Almkvist et al., 2001; Babiloni, Cassetta, et al., 2006). Également, une plus grande perfusion cérébrale dans les régions frontales et préfrontales est présente avant le traitement chez les individus ayant la MA et montrant une réponse favorable à la médication par rapport à ceux qui ne présentent pas de progrès cliniques (Hanyu et al., 2003; Riekkinen et al., 1997). Inversement, l'atrophie du lobe temporal médian et de l'hippocampe et une faible épaisseur corticale du cortex entorhinal sont liées à une détérioration cognitive, malgré la prise de médication (Cheng et al., 2015). Ces variables sont aussi des signes d'une pathologie plus avancée, ce qui pourrait expliquer l'inefficacité des traitements lorsque la neurodégénérescence est trop importante et renforce l'idée selon laquelle les traitements pharmacologiques seraient plus profitables lors du stade prodromale ou même préclinique (Riekkinen et al., 1997; R. Sperling, Mormino, & Johnson, 2014).

Étant donné que le SP repose grandement sur l'activation cholinergique, les anomalies notées dans cette phase du sommeil dans le TCL-a reflètent probablement la dysfonction du système cholinergique qui caractérise la MA et sa phase



prodromale. Ceci est d'une importance clinique primordiale puisque des études ont mis en évidence qu'une atteinte de ce système prédisait une bonne réponse thérapeutique aux inhibiteurs d'acétylcholinestérase. À titre d'exemple, des études effectuées chez le rat ont démontré que l'injection de ce type de molécule chez des animaux avec des lésions localisées dans le prosencéphale basal induit une augmentation de leurs performances mnésiques (Itoh, Nitta, Hirose, Hasegawa, & Nabeshima, 1997). Des protocoles de recherche effectués chez l'humain ont reproduit ces résultats, dévoilant que les participants répondant le mieux au donepezil ont une plus grande atrophie de la *substantia innominata*, une région incluant le noyau basal de Meynert et renfermant de nombreux neurones cholinergiques (Kanetaka et al., 2008). Également, ces participants tendent à avoir de moins grandes atteintes structurales au niveau des régions du lobe temporal médian et une plus grande perfusion dans les lobes frontaux (Kanetaka et al., 2008; Tanaka, Hanyu, Sakurai, Shimizu, & Takasaki, 2003). En fait, ces deux variables permettent de prédire la réponse thérapeutique dans 81% des cas. Ces résultats sont très intéressants, car ils suggèrent qu'une atteinte moins importante des régions habituellement touchées dans le premier stade de la MA, soit le cortex entorhinal et l'hippocampe, est un prédicteur du succès thérapeutique (Braak & Braak, 1991). Dans ce contexte, il devient plus avantageux de cibler et de traiter les participants qui montrent une atteinte du système cholinergique de pair avec une atteinte mnésique plutôt que de chercher à identifier ceux qui remplissent les critères cliniques du TCL ou de la MA. Donc, en identifiant précocement les individus montrant des dysfonctions dans le SP, il serait possible d'identifier les individus les plus susceptibles de bénéficier des traitements pharmacologiques actuellement disponibles. Ceci représente une piste de recherche intéressante, dans l'optique où plusieurs études cliniques de grande envergure ayant évalué l'effet d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase dans le TCL-a, conduites entre autres par les compagnies pharmaceutiques Johnson & Johnson et Pfizer, se sont révélées inefficaces dans le retardement de l'apparition des symptômes de la MA (Petersen et al., 2005; Salloway et al., 2004).

D'un point de vue clinique, l'EEGq est un outil intéressant, puisqu'il n'est pas affecté par l'anxiété de performance, les variables émotionnelles, les habiletés cognitives et l'apprentissage. Aussi, il peut être effectué chaque année afin de suivre l'évolution de la maladie avec très peu d'effets de répétition (Babiloni et al., 2013). Ceci constitue un bénéfice important en comparaison avec d'autres méthodes, telles que l'évaluation neuropsychologique. De son côté, la TEMP offre des avantages similaires, bien qu'il s'agisse d'une méthode plus invasive et plus difficile d'accès que l'EEG. Cette technique d'imagerie offre une bonne sensibilité et spécificité dans la détection de la MA à un coût plus faible que la TEP (respectivement de 82 à 96% et de 83 à 89% pour la TEMP et de 88 à 93% et de 63 à 67% pour la TEP; Henderson, 2012). Ainsi, étant donné les résultats supérieurs obtenus avec les variables de perfusion cérébrale dérivées du SP en comparaison à ceux obtenus à l'éveil et ceux issus de l'EEG, ce marqueur devient d'autant plus intéressant.

Toutefois, l'utilisation des variables découlant du SP pose des problèmes méthodologiques importants. L'étude du sommeil en laboratoire est exigeante et particulièrement chez les populations plus vulnérables, comme les personnes âgées et les personnes avec des troubles cognitifs. Les sujets âgés ont en général un sommeil plus fragmenté que les jeunes adultes ou que les individus cognitivement sains (Redline et al., 2004; Yu et al., 2016). Pour ces individus, dormir dans un environnement peu familier peut être source d'anxiété susceptible d'influencer l'architecture du sommeil (Coles, Schubert, & Nota, 2015). D'autre part, l'injection d'un radiotraceur durant le SP est une technique ardue, puisque l'on doit s'assurer que la personne demeure dans ce stade durant au moins quelques minutes suivant cette procédure. Hélas, les personnes âgées sont plus susceptibles de se réveiller pendant l'injection (même si elle est effectuée dans la tubulure d'un soluté préinstallé qui est situé dans une antichambre) et cela pour diverses raisons, telles que la sensation de froid ou de mouvement ou encore à cause d'un bruit. À titre d'exemple,

cette procédure a été réussie pour seulement 55% des participants recrutés pour le deuxième article présenté dans la thèse, dont certains après un second essai (donc une deuxième nuit). Finalement, l'étude du sommeil en laboratoire - et d'autant plus celle de la perfusion en SP - est coûteuse et nécessite des infrastructures, des outils et du personnel spécialisés.

Pour toutes ces raisons, l'option d'effectuer une nuit de sommeil en laboratoire à tous les patients qui se plaignent de troubles cognitifs paraît plus contraignante que l'évaluation neuropsychologique ou même que l'imagerie structurelle ou fonctionnelle, qui sont actuellement d'usage dans la pratique médicale. Alternativement, les mesures d'EEG en sommeil pourraient être obtenues grâce à des systèmes d'enregistrements portatifs, plus commodes pour les patients. De plus, l'utilisation des marqueurs dérivés du SP pourrait être intéressante dans le contexte de larges études visant à évaluer l'efficacité de nouveaux agents pharmacologiques. En effet, l'inclusion de ces marqueurs sensibles à la phase prodromale ou préclinique de la MA lors des premières phases d'évaluation des nouveaux traitements pourrait contribuer à valider plus rapidement l'utilité de ceux-ci. De plus, cela permettrait de réduire le nombre de sujets requis pour ces études et éviterait ainsi d'effectuer des essais cliniques très coûteux avec des molécules inefficaces, comme cela a été le cas dans le passé (Babiloni et al., 2013).

Dans cette optique, l'EEG à l'éveil a déjà été utilisé pour mesurer la réponse au traitement. Par exemple, Rodriguez et al. (2002) ont suivi des patients avec la MA sous traitement avec des inhibiteurs d'acétylcholinestérase pendant douze mois. Ils ont mesuré la différence entre les ratios de ralentissement pré- et post-traitement dans les régions frontales et temporo-pariétales. Ces variables corrélaient avec le score à un test de dépistage cognitif. Ainsi, le ralentissement de l'EEG sur une période d'un an est lié au déclin cognitif global. En effet, même après une seule dose, la variation de l'EEG prédit la réponse clinique dans la MA avec des pourcentages de

classification correcte entre 75 et 79% (Knott, Mohr, Mahoney, & Ilivitsky, 2000). De plus, une augmentation de l'activité dans les régions frontales lors d'une tâche de mémoire de travail a été démontrée chez des TCL-a après quelques semaines de ce type de traitement (Saykin et al., 2004). Une étude similaire a identifié une augmentation de l'activité dans le gyrus inférieur durant une tâche de mémoire visuelle chez des TCL (Petrella et al., 2009). Ces augmentations étaient corrélées avec les performances aux tâches. Finalement, la prise d'inhibiteur d'acétylcholinestérase permet de stabiliser le déclin du débit sanguin cérébral chez des participants avec la MA montrant un maintien de leurs capacités cognitives sur un an (Nobili et al., 2002).

Plusieurs études montrent une augmentation de la durée du SP chez des participants âgés cognitivement sains ou atteints de la MA (Nieoullon, Bentue-Ferrer, Bordet, Tsolaki, & Forstl, 2008). Une seule étude a évalué l'effet de ces médicaments sur l'EEGq en SP dans la MA. Moraes et al. (2006) rapportent en effet qu'après trois et six mois de traitement, les participants avec une MA à un stade précoce ou modéré présentent une augmentation de la durée du SP et une réduction des fréquences lentes à l'EEGq de SP. Ces résultats ne sont pas retrouvés pour les participants recevant un placebo. De façon intéressante, la puissance de l'alpha dans les régions frontales et centro-pariétales corrèle avec l'amélioration sur le plan cognitif. Cette recherche appuie le fait que les marqueurs dérivés du SP pourraient être utilisés comme marqueur du succès thérapeutique dans le cadre d'études pharmacologiques testant de nouvelles molécules visant à retarder le déclin cognitif dans le TCL et la MA.

#### 4. Recommandations pour études futures

Les résultats de la thèse indiquent que les variables dérivées du SP montrent des différences plus marquées entre des groupes de personnes avec TCL-a et participants

témoins que celles issues de l'éveil. Toutefois, l'association entre les changements observés en SP chez les personnes avec TCL-a et l'altération du système cholinergique demeure une inférence. Une façon de vérifier cette hypothèse serait de mettre en relation l'hypoperfusion cérébrale et le ralentissement en SP retrouvé chez les personnes avec TCL-a avec des marqueurs de la dysfonction cholinergique. De telles études ont déjà été effectuées avec des mesures d'EEG prises à l'éveil. En effet, la cohérence de l'EEG dans les basses fréquences de l'alpha est plus faible chez les participants TCL qui ont des dommages importants dans les voies cholinergiques (Babiloni, Frisoni, et al., 2010). Également, la diminution globale de la puissance de l'EEG pour plusieurs régions et une plus grande puissance dans les bandes de fréquence delta et thêta a également été associée avec la sévérité des atteintes du système cholinergique dans le TCL-a (Babiloni, Pievani, et al., 2009; Moretti et al., 2008). Des protocoles semblables pourraient donc être reproduits, cette fois en mettant en relation les marqueurs issus du SP et d'autres mesures, telles que l'imagerie cholinergique par TEP, les mesures volumétriques et fonctionnelles des structures cholinergiques clés dans la pathologie de la MA (par exemple, le noyau basal de Meynert) et les dommages dans les voies cholinergiques. De telles études renforceraient la probabilité d'un lien entre les déficits cholinergiques présents dans la phase prodromale de la MA et les dysfonctions présentes dans le SP.

Bien que les résultats portant sur les mesures de ralentissement de l'EEG en SP ne soient pas assez sensibles et spécifiques pour justifier leur utilisation en clinique dans le but de dépister systématiquement le TCL-a, la facilité d'accès de cette mesure en fait un avantage important. Il serait donc possible d'analyser les données EEG par le biais d'autres méthodes que celle de l'analyse spectrale, afin d'identifier d'autres paramètres des changements qui ont lieu dans la phase prodromale de la MA. L'analyse de cohérence a montré des résultats intéressants en ce sens (Babiloni et al., 2015). Cette technique d'analyse permet d'évaluer l'interaction entre deux régions corticales en analysant comment les rythmes de l'EEG enregistrés à une électrode

affectent les rythmes enregistrés à une autre électrode. Entre autres, la cohérence entre les régions frontales et pariétales est affectée dans le TCL (Babiloni, Ferri, et al., 2006). Ce déficit progresse avec l'avancée de la maladie et est également corrélé avec le score à un test de dépistage cognitif. De plus, tel que présenté précédemment, la cohérence totale dans les bandes de fréquences lentes est plus faible chez les participants TCL-a ayant des dommages cholinergiques importants (Babiloni, Frisoni, et al., 2010). Des études ont démontré que l'utilisation conjointe de l'analyse spectrale et de l'analyse de cohérence augmente le taux de classification correcte de participants avec une MA et de participants témoins (Jelic et al., 1996; Leuchter, Spar, Walter, & Weiner, 1987). Aussi, Rossini et al. (2006) ont indiqué que lorsque les variables dérivées de ces deux techniques montrent des dysfonctions au stade du TCL, le taux de conversion vers la MA est de 60% sur une période d'un an. Ces protocoles pourraient être intéressants à appliquer en utilisant le SP, afin de vérifier si on peut accroître le pouvoir de discrimination de l'EEGq dans le TCL-a et dans l'identification précoce de la MA. Finalement, la tomographie électromagnétique à basse résolution (LORETA) pourrait aussi s'avérer intéressante dans cette optique, puisqu'elle permet d'estimer la source des rythmes corticaux enregistrée par l'EEG (Babiloni, Frisoni, Vecchio, et al., 2009).

Tel que discuté précédemment, les mesures d'hypoperfusion en SP ne sont pas des marqueurs envisageables pour le diagnostic clinique du TCL-a, étant donné la difficulté liée à leur acquisition. Une façon de contourner la lourdeur de cette procédure serait de mesurer la perfusion du SP lors de siestes. Ce faisant, les participants n'auraient pas à passer une nuit complète en laboratoire. Quelques protocoles de recherche ont inclus une sieste dans le but de mesurer certaines variables du SP, et ce, sans effectuer de privation de sommeil au préalable (Alger, Lau, & Fishbein, 2012; Gujar, McDonald, Nishida, & Walker, 2011; Lau, Wong, Lau, Hui, & Tseng, 2015; Payne et al., 2015; Studte, Bridger, & Mecklinger, 2015). En accordant 60 à 90 minutes pour dormir, 4 à 15 minutes de SP par sujet ont été

enregistrées en moyenne. Cette durée apparaît suffisante pour l'injection en SP. Toutefois, ces études ont été faites sur des participants jeunes; les participants de 80 ans et plus tendent à avoir une plus courte durée de SP durant les siestes diurnes (Reynolds et al., 1991), ce qui pourrait limiter la faisabilité d'un tel protocole.

Indubitablement, des études longitudinales sont nécessaires pour déterminer le devenir clinique des participants avec un TCL-a et vérifier l'apport du SP dans l'identification précoce des participants qui développeront une MA. Malheureusement, le suivi clinique des participants n'était pas disponible dans le cadre de ce projet de recherche. L'absence de suivi implique un autre aspect important : il n'est pas possible de savoir si les participants inclus dans le groupe contrôle développeront subséquemment une démence. Très récemment, les efforts de recherche se sont concentrés sur la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer. On sait maintenant que les individus âgés ne présentant pas de troubles cognitifs mais ayant un taux de  $\beta A$  élevé sont plus susceptibles de développer des troubles cognitifs et une maladie d'Alzheimer dans les années subséquentes (Pontecorvo & Mintun, 2011). Ainsi, il aurait été pertinent d'inclure ce marqueur dans notre étude, afin de contrôler l'effet de cette variable et de la corrélérer avec les marqueurs en SP. Notons toutefois que les corrélations entre le déclin cognitif et l'accumulation anormale de  $\beta A$  sont toutefois modestes, tel que décrit dans une méta-analyse récente (Baker et al., 2017). De ce fait, il ne serait pas justifié d'exclure les participants avec une  $\beta A$  élevée dans un protocole de recherche transversal. Par contre, l'étude de cette variable est hautement pertinente et devrait être incluse dans les futurs devis de recherche portant sur ce sujet.

De nombreuses études ont utilisé des protocoles de recherche longitudinaux pour valider des marqueurs issus de l'éveil, mais ceux-ci restent à être mis à l'épreuve dans le SP. Si ces marqueurs s'avèrent valides pour la prédiction précoce de la MA, le rétablissement d'une activité normale dans ce stade de sommeil pourrait devenir un



objectif de traitement. Certaines études expérimentales renseignent sur le lien entre la transmission cholinergique et le SP. Par exemple, la prise d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase augmente la durée du SP et cette variable est corrélée avec une moins grande diminution du score à un test de fonctionnement cognitif global (Mizuno, Kameda, Inagaki, & Horiguchi, 2004; Moraes et al., 2006). Des résultats semblables ont été obtenus chez des participants âgés cognitivement sains (Hornung, Regen, Danker-Hopfe, Schredl, & Heuser, 2007; Kanbayashi et al., 2002; Schredl, Weber, Leins, & Heuser, 2001). Dans ce dernier groupe, l'augmentation de la durée du SP est liée à une meilleure consolidation mnésique suite à un apprentissage procédural ou verbal effectué la veille (Hornung et al., 2007; Schredl et al., 2001). Notons que dans la plupart des études citées (toutes sauf une), le médicament était administré avant le coucher, ce qui diffère de la posologie habituelle.

L'utilisation de la stimulation cérébrale profonde dans le noyau pédonculo-pontin chez des patients parkinsoniens afin d'accroître le pourcentage de SP a montré de bons résultats (Lim et al., 2009). Par contre, l'effet sur la cognition n'a pas été investigué. Cette technique a été utilisée à l'éveil dans le noyau basal de Meynert dans le but de réduire les symptômes de la MA (Kuhn et al., 2015). Avec cette technique, le déclin cognitif est légèrement moindre que celui observé avec le traitement d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Ainsi, il serait peut-être pertinent de mesurer l'impact du rétablissement d'une activité normale du SP sur la cognition des patients ayant un TCL-a, soit par la prise d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase avant le coucher, soit par la stimulation cérébrale profonde durant ce stade de sommeil.

## 5. Conclusion

En conclusion, la présente thèse fournit des pistes de réflexion quant à l'intérêt d'étudier le SP dans une population âgée présentant des troubles mnésiques et donc à



risque de développer la MA. En effet, l'objectif principal de la thèse était d'évaluer les mesures dérivées du SP dans la détection du TCL-a, une condition prodromale de la MA. L'hypothèse soutenue dans ce travail est que le SP pourrait être plus sensible que l'éveil aux dysfonctions cholinergiques précoces ayant lieu dans cette maladie neurodégénérative, puisqu'il dépend plus fortement de ce système que l'éveil. Celle-ci a été testée à l'aide de deux techniques différentes, soit l'EEGq et le TEMP. La première étude montrait une différence significative entre les différents groupes de participants pour ce qui est du ratio de ralentissement de l'EEG à l'éveil et en SP dans les régions frontales. Cependant, la différence entre les groupes TCL-a et témoin était plus significative pour le SP que pour l'éveil et l'EEGq en SP permettait de surcroît de discriminer entre les groupes TCL-a et de TCL-na (ce que l'EEGq à l'éveil ne faisait pas). La deuxième étude a démontré qu'une diminution de perfusion était présente pendant le SP des participants TCL-a en comparaison à des participants témoins. Cette hypoperfusion était plus étendue que celle présente à l'éveil. De plus, la mesure de perfusion en SP extraite dans une région d'intérêt localisée dans le cortex cingulaire antérieur permettait de mieux classer les individus avec un TCL-a que la même mesure extraite à partir des mesures obtenues à l'éveil. Ainsi, les résultats des deux études présentées dans la thèse confirment les hypothèses proposées. Par contre, l'utilité clinique de ces marqueurs est limitée, étant donné les difficultés liées à l'étude du sommeil. Alternativement, ceux-ci pourraient être mis à profit dans le cadre d'études pharmaceutiques, afin de valider la réponse au traitement. D'autres études seront nécessaires afin de déterminer la validité de ces marqueurs et d'évaluer l'avantage du SP dans l'identification prospective des individus qui développeront la MA.

## BIBLIOGRAPHIE

- A. Carskadon, M., & C. Dement, w. (2017). Normal human sleep: an overview. In M. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practices of sleep medicine* (6 ed., pp. 15-24). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alegret, M., Cuberas-Borros, G., Espinosa, A., Valero, S., Hernandez, I., Ruiz, A., . . . Boada, M. (2014). Cognitive, genetic, and brain perfusion factors associated with four year incidence of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 41(3), 739-748. doi:10.3233/jad-132516
- Alger, S. E., Lau, H., & Fishbein, W. (2012). Slow wave sleep during a daytime nap is necessary for protection from subsequent interference and long-term retention. *Neurobiol Learn Mem*, 98(2), 188-196. doi:10.1016/j.nlm.2012.06.003
- Almkvist, O., Jelic, V., Amberla, K., Hellstrom-Lindahl, E., Meurling, L., & Nordberg, A. (2001). Responder characteristics to a single oral dose of cholinesterase inhibitor: a double-blind placebo-controlled study with tacrine in Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 12(1), 22-32. doi:51232
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J. M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., . . . Dartigues, J. F. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, 128(Pt 5), 1093-1101. doi:10.1093/brain/awh451
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., . . . Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64(5), 492-498. doi:10.1002/ana.21509
- Anchisi, D., Borroni, B., Franceschi, M., Kerrouche, N., Kalbe, E., Beuthien-Beumann, B., . . . Perani, D. (2005). Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to

- Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62(11), 1728-1733. doi:10.1001/archneur.62.11.1728
- Apostolova, L. G., Green, A. E., Babakchanian, S., Hwang, K. S., Chou, Y. Y., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2012). Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 26(1), 17-27. doi:10.1097/WAD.0b013e3182163b62
- Arbizu, J., Prieto, E., Martinez-Lage, P., Marti-Climent, J. M., Garcia-Granero, M., Lamet, I., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(9), 1394-1405. doi:10.1007/s00259-013-2458-z
- Arendt, T., Bruckner, M. K., Morawski, M., Jager, C., & Gertz, H. J. (2015). Early neurone loss in Alzheimer's disease: cortical or subcortical? *Acta Neuropathol Commun*, 3, 10. doi:10.1186/s40478-015-0187-1
- Asenbaum, S., Zeithofer, J., Saletu, B., Frey, R., Brucke, T., Podreka, I., & Deecke, L. (1995). Technetium-99m-HMPAO SPECT imaging of cerebral blood flow during REM sleep in narcoleptics. *J Nucl Med*, 36(7), 1150-1155.
- Auld, D. S., Kornecook, T. J., Bastianetto, S., & Quirion, R. (2002). Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog Neurobiol*, 68(3), 209-245.
- Babiloni, C., Benussi, L., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., . . . Rossini, P. M. (2006). Apolipoprotein E and alpha brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric electroencephalogram study. *Ann Neurol*, 59(2), 323-334. doi:10.1002/ana.20724
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., . . . Rossini, P. M. (2006). Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol*, 117(2), 252-268. doi:10.1016/j.clinph.2005.09.019
- Babiloni, C., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R., . . . Rossini, P. M. (2006). Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: Responders vs. Non-Responders. *NeuroImage*, 31(4), 1650-1665. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.015
- Babiloni, C., Del Percio, C., Bordet, R., Bourriez, J. L., Bentivoglio, M., Payoux, P., . . . Rossini, P. M. (2013). Effects of acetylcholinesterase inhibitors and memantine on resting-state electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*, 124(5), 837-850. doi:10.1016/j.clinph.2012.09.017
- Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Marzano, N., Infarinato, F., Soricelli, A., . . . Rossini, P. M. (2014). Cortical sources of resting state electroencephalographic alpha rhythms deteriorate across time in

- subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 35(1), 130-142. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.019
- Babiloni, C., Ferri, R., Binetti, G., Cassarino, A., Forno, G. D., Ercolani, M., . . . Rossini, P. M. (2006). Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: A multicentric EEG study. *Brain Res Bull*, 69(1), 63-73. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.10.013
- Babiloni, C., Frisoni, G., Vecchio, F., Lizio, R., Pievani, M., Geroldi, C., . . . Rossini, P. M. (2009). Global functional coupling of resting EEG rhythms is abnormal in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A multicenter EEG study. *J. Psychophysiol*, 23(4), 224-234.
- Babiloni, C., Frisoni, G. B., Pievani, M., Vecchio, F., Lizio, R., Buttiglione, M., . . . Rossini, P. M. (2009). Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *NeuroImage*, 44(1), 123-135. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.005
- Babiloni, C., Frisoni, G. B., Vecchio, F., Pievani, M., Geroldi, C., De Carli, C., . . . Rossini, P. M. (2010). Global functional coupling of resting EEG rhythms is related to white-matter lesions along the cholinergic tracts in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 19(3), 859-871. doi:10.3233/JAD-2010-1290
- Babiloni, C., Lizio, R., Marzano, N., Capotosto, P., Soricelli, A., Triggiani, A. I., . . . Del Percio, C. (2015). Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol*. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008
- Babiloni, C., Pievani, M., Vecchio, F., Geroldi, C., Eusebi, F., Fracassi, C., . . . Frisoni, G. B. (2009). White-matter lesions along the cholinergic tracts are related to cortical sources of EEG rhythms in amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, 30(5), 1431-1443. doi:10.1002/hbm.20612
- Babiloni, C., Visser, P. J., Frisoni, G., De Deyn, P. P., Bresciani, L., Jelic, V., . . . Nobili, F. (2010). Cortical sources of resting EEG rhythms in mild cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiol Aging*, 31(10), 1787-1798. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.020
- Bai, F., Watson, D. R., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., & Zhang, Z. (2009). Abnormal resting-state functional connectivity of posterior cingulate cortex in amnesic type mild cognitive impairment. *Brain Res*, 1302, 167-174. doi:10.1016/j.brainres.2009.09.028
- Bailly, M., Ribeiro, M. J., Vercouillie, J., Hommet, C., Gissot, V., Camus, V., & Guilloteau, D. (2015). 18F-FDG and 18F-florbetapir PET in clinical practice: regional analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Clin Nucl Med*, 40(2), e111-116. doi:10.1097/rnu.0000000000000666

- Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid-beta: A meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*, 6, 108-121. doi:10.1016/j.dadm.2016.09.002'
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377(9770), 1019-1031. doi:S0140-6736(10)61349-9 [pii]  
10.1016/S0140-6736(10)61349-9
- Beaulieu-Bonneau, S., & Hudon, C. (2009a). Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 21(4), 654-666. doi:10.1017/S1041610209009120
- Beaulieu-Bonneau, S., & Hudon, C. (2009b). Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 21(4), 654-666. doi:10.1017/S1041610209009120
- Beck, A. T., & Steer, R. (1988). Beck anxiety inventory (BAI). *BiB 2010*, 54.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio, TX*, 78204-72498.
- Bell-McGinty, S., Lopez, O. L., Meltzer, C. C., Scanlon, J. M., Whyte, E. M., Dekosky, S. T., & Becker, J. T. (2005). Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 62(9), 1393-1397. doi:10.1001/archneur.62.9.1393
- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458-469. doi:10.1037/0894-4105.21.4.458
- Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Vega, S., & Louis, E. D. (2009). Total daily sleep duration and the risk of dementia: a prospective population-based study. *Eur J Neurol*, 16(9), 990-997. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02618.x
- Berrios, G. (1996). *The history of mental symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bierer, L. M., Haroutunian, V., Gabriel, S., Knott, P. J., Carlin, L. S., Purohit, D. P., . . . Davis, K. L. (1995). Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits. *J Neurochem*, 64(2), 749-760.
- Billiard, M., & Dauvilliers, Y. (2012). *Les troubles du sommeil* (E. Masson Ed. 2e édition ed.). Issy-les-Moulineaux
- Bird, T. D., Stranahan, S., Sumi, S. M., & Raskind, M. (1983). Alzheimer's disease: choline acetyltransferase activity in brain tissue from clinical and pathological subgroups. *Ann Neurol*, 14(3), 284-293. doi:10.1002/ana.410140306



- Bliwise, D., & Scullin, M. K. (2017). Normal Aging. In M. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practices of sleep medicine* (pp. 25-38). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Bombois, S., Derambure, P., Pasquier, F., & Monaca, C. (2010). Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging*, 14(3), 212-217.
- Born, J., Rasch, B., & Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12(5), 410-424. doi:10.1177/1073858406292647
- Borroni, B., Anchisi, D., Paghera, B., Vicini, B., Kerrouche, N., Garibotto, V., . . . Perani, D. (2006). Combined 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging*, 27(1), 24-31. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.12.010
- Bowen, D., White, P., Spillane, J., Goodhardt, M., Curzon, G., Iwangoff, P., . . . Davison, A. (1979). Accelerated ageing or selective neuronal loss as an important cause of dementia? *Lancet*, 1(8106), 11-14.
- Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S., & Larson, E. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, 349(9054), 763-765. doi:10.1016/s0140-6736(96)08256-6
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82(4), 239-259.
- Braskie, M. N., Small, G. W., & Bookheimer, S. Y. (2009). Entorhinal cortex structure and functional MRI response during an associative verbal memory task. *Hum Brain Mapp*, 30(12), 3981-3992. doi:10.1002/hbm.20823
- Braskie, M. N., & Thompson, P. M. (2014). A focus on structural brain imaging in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Biol Psychiatry*, 75(7), 527-533. doi:10.1016/j.biopsych.2013.11.020
- Brayet, P., Petit, D., Frauscher, B., Gagnon, J. F., Gosselin, N., Gagnon, K., . . . Montplaisir, J. (2016). Quantitative EEG of Rapid-Eye-Movement Sleep: A Marker of Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Clin EEG Neurosci*, 47(2), 134-141. doi:10.1177/1550059415603050
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, 92(3), 1087-1187. doi:10.1152/physrev.00032.2011
- Brun, A., & Gustafson, L. (1976). Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease. A clinico-pathological study. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970), 223(1), 15-33.
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185. doi:10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1

- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, 17(3), 1394-1402.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol*, 13(4), 415-421.
- Callen, D. J., Black, S. E., Gao, F., Caldwell, C. B., & Szalai, J. P. (2001). Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology*, 57(9), 1669-1674.
- Caraci, F., Castellano, S., Salomone, S., Drago, F., Bosco, P., & Di Nuovo, S. (2014). Searching for disease-modifying drugs in AD: can we combine neuropsychological tools with biological markers? *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13(1), 173-186.
- Cheng, Y. W., Chen, T. F., Cheng, T. W., Lai, Y. M., Hua, M. S., Chen, Y. F., & Chiu, M. J. (2015). Hippocampal atrophy but not white-matter changes predicts the long-term cognitive response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 7, 72. doi:10.1186/s13195-015-0155-9
- Cherbuin, N., Reglade-Meslin, C., Kumar, R., Jacomb, P., Easta, S., Christensen, H., . . . Anstey, K. J. (2009). Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 28(1), 47-55. doi:10.1159/000229025
- Chertkow, H., Massoud, F., Nasreddine, Z., Belleville, S., Joanette, Y., Bocti, C., . . . Bergman, H. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ*, 178(10), 1273-1285. doi:10.1503/cmaj.070797
- Chetelat, G., Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2002). Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 13(15), 1939-1943.
- Chetelat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mezenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., . . . Baron, J. C. (2005). Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *NeuroImage*, 27(4), 934-946. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.015
- Chintamaneni, M., & Bhaskar, M. (2012). Biomarkers in Alzheimer's disease: a review. *ISRN Pharmacol*, 2012, 984786. doi:10.5402/2012/984786
- Cho, Y., Seong, J. K., Jeong, Y., & Shin, S. Y. (2012). Individual subject classification for Alzheimer's disease based on incremental learning using a spatial frequency representation of cortical thickness data. *NeuroImage*, 59(3), 2217-2230. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.085
- Coles, M. E., Schubert, J. R., & Nota, J. A. (2015). Sleep, Circadian Rhythms, and Anxious Traits. *Curr Psychiatry Rep*, 17(9), 73. doi:10.1007/s11920-015-0613-x

- Comella, C. L., Tanner, C. M., & Ristanovic, R. K. (1993). Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol*, 34(5), 710-714. doi:10.1002/ana.410340514
- Cornutiu, G. (2015). The Epidemiological Scale of Alzheimer's Disease. *J Clin Med Res*, 7(9), 657-666. doi:10.14740/jocmr2106w
- Coupe, P., Fonov, V. S., Bernard, C., Zandifar, A., Eskildsen, S. F., Helmer, C., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015). Detection of Alzheimer's disease signature in MR images seven years before conversion to dementia: Toward an early individual prognosis. *Hum Brain Mapp*, 36(12), 4758-4770. doi:10.1002/hbm.22926
- Coyle, J. T., Price, D. L., & DelLong, M. R. (1983). Alzheimer's Disease: A Disorder of Cortical Cholinergic Innervation. *Science*, 219(4589), 1184-1190.
- Cross, D. J., Anzai, Y., Petrie, E. C., Martin, N., Richards, T. L., Maravilla, K. R., . . . Minoshima, S. (2013). Loss of olfactory tract integrity affects cortical metabolism in the brain and olfactory regions in aging and mild cognitive impairment. *J Nucl Med*, 54(8), 1278-1284. doi:10.2967/jnumed.112.116558
- Cuingnet, R., Gerardin, E., Tessieras, J., Auzias, G., Lehericy, S., Habert, M. O., . . . Colliot, O. (2011). Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *NeuroImage*, 56(2), 766-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.013
- Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Petit, D., Mazza, S., Montplaisir, J., & Maquet, P. (2007). Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Med*, 8(4), 349-372. doi:10.1016/j.sleep.2007.03.006
- Daulatzai, M. A. (2015). Olfactory dysfunction: its early temporal relationship and neural correlates in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 122(10), 1475-1497. doi:10.1007/s00702-015-1404-6
- Dauvilliers, Y., Boudousq, V., Lopez, R., Gabelle, A., De Cock, V. C., Bayard, S., & Peigneux, P. (2011). Increased perfusion in supplementary motor area during a REM sleep behaviour episode. *Sleep Med*, 12(5), 531-532. doi:10.1016/j.sleep.2011.02.003
- Davies, P., & Maloney, A. J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2(8000), 1403.
- Davis, K. L., Mohs, R. C., Marin, D., Purohit, D. P., Perl, D. P., Lantz, M., . . . Haroutunian, V. (1999). Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *Jama*, 281(15), 1401-1406.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*, 18(5), 1201-1209. doi:10.1093/cercor/bhm155



- Davison, C. M., & O'Brien, J. T. (2014). A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 29(6), 551-561. doi:10.1002/gps.4036
- De Santi, S., de Leon, M. J., Rusinek, H., Convit, A., Tarshish, C. Y., Roche, A., . . . Fowler, J. (2001). Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*, 22(4), 529-539.
- DeKosky, S. T., Ikonomic, M. D., Styren, S. D., Beckett, L., Wisniewski, S., Bennett, D. A., . . . Mufson, E. J. (2002). Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 51(2), 145-155.
- Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cuasay, K., Manly, J. J., Schupf, N., Brickman, A. M., . . . Mayeux, R. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging*, 31(9), 1593-1600. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.008
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11(2), 114-126. doi:10.1038/nrn2762
- Donnet, A., Farnarier, G., Gambarelli, D., Aguglia, U., & Regis, H. (1992). Sleep electroencephalogram at the early stage of Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Electroencephalogr*, 23(3), 118-125.
- Drachman, D. A. (1977). Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? *Neurology*, 27(8), 783-790.
- Drago, V., Babiloni, C., Bartres-Faz, D., Caroli, A., Bosch, B., Hensch, T., . . . Frisoni, G. B. (2011). Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage. *J Alzheimers Dis*, 26 Suppl 3, 159-199. doi:10.3233/JAD-2011-0043
- DSM-5. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5 ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Dumas, J. A. (2015). What is Normal Cognitive Aging? Evidence from Task-Based Functional Neuroimaging. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2(4), 256-261. doi:10.1007/s40473-015-0058-x
- El Fakhri, G., Kijewski, M. F., Johnson, K. A., Syrkin, G., Killiany, R. J., Becker, J. A., . . . Albert, M. S. (2003). MRI-guided SPECT perfusion measures and volumetric MRI in prodromal Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60(8), 1066-1072. doi:10.1001/archneur.60.8.1066
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol*, 57(6), 808-813.
- Eskildsen, S. F., Coupe, P., Fonov, V. S., Pruessner, J. C., & Collins, D. L. (2015). Structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease: predicting disease progression. *Neurobiol Aging*, 36 Suppl 1, S23-31. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.034

- Eskildsen, S. F., Coupe, P., Garcia-Lorenzo, D., Fonov, V., Pruessner, J. C., & Collins, D. L. (2013). Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *NeuroImage*, 65, 511-521. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.058
- Espana, R. A., & Scammell, T. E. (2011). Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*, 34(7), 845-858. doi:10.5665/SLEEP.1112
- Etienne, P., Robitaille, Y., Wood, P., Gauthier, S., Nair, N. P., & Quirion, R. (1986). Nucleus basalis neuronal loss, neuritic plaques and choline acetyltransferase activity in advanced Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 19(4), 1279-1291.
- Ewers, M., Brendel, M., Rizk-Jackson, A., Rominger, A., Bartenstein, P., Schuff, N., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2014). Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *Neuroimage Clin*, 4, 45-52. doi:10.1016/j.nicl.2013.10.018
- Fantini, M. L., Gagnon, J. F., Petit, D., Rompre, S., Decary, A., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2003). Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 53(6), 774-780. doi:10.1002/ana.10547
- Fisch, B. J. (2007). Neurological aspects of sleep. In A. MJ (Ed.), *Neurology and General Medicine* (pp. 605-632).
- Fitzpatrick-Lewis, D., Warren, R., Ali, M. U., Sherifali, D., & Raina, P. (2015). Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*, 3(4), E419-427. doi:10.9778/cmajo.20150057
- Fu, J. L., Liu, Y., Li, Y. M., Chang, C., & Li, W. B. (2014). Use of diffusion tensor imaging for evaluating changes in the microstructural integrity of white matter over 3 years in patients with amnesic-type mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. *J Neuroimaging*, 24(4), 343-348. doi:10.1111/jon.12061
- Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., & Genier Marchand, D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol*, 3, 82. doi:10.3389/fneur.2012.00082
- Gainotti, G. (2010). Origins, controversies and recent developments of the MCI construct. *Curr Alzheimer Res*, 7(3), 271-279.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 38(3), 481-495. doi:10.3233/JAD-130881
- Gefen, T., Peterson, M., Papastefan, S. T., Martersteck, A., Whitney, K., Rademaker, A., . . . Geula, C. (2015). Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. *J Neurosci*, 35(4), 1781-1791. doi:10.1523/jneurosci.2998-14.2015

- Gilmor, M. L., Erickson, J. D., Varoqui, H., Hersh, L. B., Bennett, D. A., Cochran, E. J., . . . Levey, A. I. (1999). Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*, 411(4), 693-704.
- Goekoop, R., Rombouts, S. A., Jonker, C., Hibbel, A., Knol, D. L., Truyen, L., . . . Scheltens, P. (2004). Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *NeuroImage*, 23(4), 1450-1459. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.006
- Grothe, M., Zaborszky, L., Atienza, M., Gil-Neciga, E., Rodriguez-Romero, R., Teipel, S. J., . . . Cantero, J. L. (2010). Reduction of basal forebrain cholinergic system parallels cognitive impairment in patients at high risk of developing Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 20(7), 1685-1695. doi:10.1093/cercor/bhp232
- Grunwald, M., Busse, F., Hensel, A., Kruggel, F., Riedel-Heller, S., Wolf, H., . . . Gertz, H. J. (2001). Correlation between cortical theta activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment, and mild dementia. *J Clin Neurophysiol*, 18(2), 178-184.
- Grunwald, M., Busse, F., Hensel, A., Riedel-Heller, S., Kruggel, F., Arendt, T., . . . Gertz, H. J. (2002). Theta-power differences in patients with mild cognitive impairment under rest condition and during haptic tasks. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 16(1), 40-48.
- Gujar, N., McDonald, S. A., Nishida, M., & Walker, M. P. (2011). A role for REM sleep in recalibrating the sensitivity of the human brain to specific emotions. *Cereb Cortex*, 21(1), 115-123. doi:10.1093/cercor/bhq064
- Habert, M. O., Horn, J. F., Sarazin, M., Lotterie, J. A., Puel, M., Onen, F., . . . Dubois, B. (2011). Brain perfusion SPECT with an automated quantitative tool can identify prodromal Alzheimer's disease among patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 32(1), 15-23. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.01.013
- Haense, C., Kalbe, E., Herholz, K., Hohmann, C., Neumaier, B., Krais, R., & Heiss, W. D. (2012). Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 33(5), 867-877. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.08.015
- Hall, H., Reyes, S., Landeck, N., Bye, C., Leanza, G., Double, K., . . . Kirik, D. (2014). Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain*, 137(Pt 9), 2493-2508. doi:10.1093/brain/awu193
- Hamilton, R. L. (2000). Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol*, 10(3), 378-384.

- Hamm, V., Heraud, C., Cassel, J. C., Mathis, C., & Goutagny, R. (2015). Precocious Alterations of Brain Oscillatory Activity in Alzheimer's Disease: A Window of Opportunity for Early Diagnosis and Treatment. *Front Cell Neurosci*, 9, 491. doi:10.3389/fncel.2015.00491
- Hanyu, H., Shimizu, T., Tanaka, Y., Takasaki, M., Koizumi, K., & Abe, K. (2003). Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 15(4), 177-182. doi:68785
- Harand, C., Bertran, F., Doidy, F., Guenole, F., Desgranges, B., Eustache, F., & Rauchs, G. (2012). How aging affects sleep-dependent memory consolidation? *Front Neurol*, 3, 8. doi:10.3389/fneur.2012.00008
- Harrison, T. M., Burggren, A. C., Small, G. W., & Bookheimer, S. Y. (2016). Altered memory-related functional connectivity of the anterior and posterior hippocampus in older adults at increased genetic risk for Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 37(1), 366-380. doi:10.1002/hbm.23036
- Hartikainen, P., Soininen, H., Partanen, J., Helkala, E. L., & Riekkinen, P. (1992). Aging and spectral analysis of EEG in normal subjects: a link to memory and CSF AChE. *Acta Neurol Scand*, 86(2), 148-155.
- Hassainia, F., Petit, D., Nielsen, T., Gauthier, S., & Montplaisir, J. (1997). Quantitative EEG and statistical mapping of wakefulness and REM sleep in the evaluation of mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 37(4), 219-224.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, 3(9), 351-359.
- Henderson, T. A. (2012). The diagnosis and evaluation of dementia and mild cognitive impairment with emphasis on SPECT perfusion neuroimaging. *CNS Spectr*, 17(4), 176-206. doi:10.1017/S1092852912000636
- Henke, H., & Lang, W. (1983). Cholinergic enzymes in neocortex, hippocampus and basal forebrain of non-neurological and senile dementia of Alzheimer-type patients. *Brain Res*, 267(2), 281-291.
- Herholz, K., Weisenbach, S., & Kalbe, E. (2008). Deficits of the cholinergic system in early AD. *Neuropsychologia*, 46(6), 1642-1647. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.024
- Herholz, K., Weisenbach, S., Kalbe, E., Diederich, N. J., & Heiss, W. D. (2005). Cerebral acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 16(13), 1431-1434.
- Hirao, K., Ohnishi, T., Hirata, Y., Yamashita, F., Mori, T., Moriguchi, Y., . . . Asada, T. (2005). The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *NeuroImage*, 28(4), 1014-1021. doi:S1053-8119(05)00486-6 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2005.06.066

- Hobson, J. A., & Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci*, 3(9), 679-693. doi:10.1038/nrn915
- Hornung, O. P., Regen, F., Danker-Hopfe, H., Schredl, M., & Heuser, I. (2007). The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effects of cholinergic medication. *Biol Psychiatry*, 61(6), 750-757. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.034
- Huang, K. L., Lin, K. J., Hsiao, I. T., Kuo, H. C., Hsu, W. C., Chuang, W. L., . . . Huang, C. C. (2013). Regional amyloid deposition in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease evaluated by [18F]AV-45 positron emission tomography in Chinese population. *PLoS One*, 8(3), e58974. doi:10.1371/journal.pone.0058974
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications* (A. A. o. S. Medicine. Ed.). Westchester, Illinois.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., Quan, S. F., & Medicine, f. t. A. A. o. S. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. (1st edition ed.). Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., & Santamaria, J. (2010). Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 11(6), 534-539. doi:10.1016/j.sleep.2010.03.006
- Itoh, A., Nitta, A., Hirose, M., Hasegawa, T., & Nabeshima, T. (1997). Effects of metrifonate on impairment of learning and dysfunction of cholinergic neuronal system in basal forebrain-lesioned rats. *Behav Brain Res*, 83(1-2), 165-167.
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2010). Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 133(11), 3336-3348. doi:10.1093/brain/awq277
- Jelic, V., Johansson, S. E., Almkvist, O., Shigeta, M., Julin, P., Nordberg, A., . . . Wahlund, L. O. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21(4), 533-540.
- Jelic, V., Shigeta, M., Julin, P., Almkvist, O., Winblad, B., & Wahlund, L. O. (1996). Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia*, 7(6), 314-323.
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 115(7), 1490-1505. doi:10.1016/j.clinph.2004.01.001



- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
- Johnson, K. A., Moran, E. K., Becker, J. A., Blacker, D., Fischman, A. J., & Albert, M. S. (2007). Single photon emission computed tomography perfusion differences in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(3), 240-247. doi:10.1136/jnnp.2006.096800
- Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Hinterberger, M., Tragl, K. H., & Fischer, P. (2012). The validity of amnesic MCI and non-amnesic MCI at age 75 in the prediction of Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Int Psychogeriatr*, 24(6), 959-966. doi:10.1017/s1041610211002870
- Kanbayashi, T., Sugiyama, T., Aizawa, R., Saito, Y., Ogawa, Y., Kitajima, T., . . . Shimizu, T. (2002). Effects of donepezil (Aricept) on the rapid eye movement sleep of normal subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56(3), 307-308. doi:10.1046/j.1440-1819.2002.01008.x
- Kanetaka, H., Hanyu, H., Hirao, K., Shimizu, S., Sato, T., Akai, T., . . . Koizumi, K. (2008). Prediction of response to donepezil in Alzheimer's disease: combined MRI analysis of the substantia innominata and SPECT measurement of cerebral perfusion. *Nucl Med Commun*, 29(6), 568-573. doi:10.1097/MNM.0b013e3282f5e5f4
- Kareken, D. A., Doty, R. L., Moberg, P. J., Mosnik, D., Chen, S. H., Farlow, M. R., & Hutchins, G. D. (2001). Olfactory-evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 15(1), 18-29.
- Khan, T. K., & Alkon, D. L. (2015). Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 44(3), 729-744. doi:10.3233/jad-142262
- Kilimann, I., Hausner, L., Fellgiebel, A., Filippi, M., Wurdemann, T. J., Heinsen, H., & Teipel, S. J. (2016). Parallel Atrophy of Cortex and Basal Forebrain Cholinergic System in Mild Cognitive Impairment. *Cereb Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhw019
- Kim, S., Kim, M. J., Kim, S., Kang, H. S., Lim, S. W., Myung, W., . . . Kim, D. K. (2015). Gender differences in risk factors for transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A CREDOS study. *Compr Psychiatry*, 62, 114-122. doi:10.1016/j.comppsy.2015.07.002
- Knott, V., Mohr, E., Mahoney, C., & Ilivitsky, V. (2000). Pharmacologic test dose response predicts cholinesterase inhibitor treatment outcome in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 22(2), 115-122.
- Kodama, T., Takahashi, Y., & Honda, Y. (1990). Enhancement of acetylcholine release during paradoxical sleep in the dorsal tegmental field of the cat brain stem. *Neurosci Lett*, 114(3), 277-282.
- Koontz, J., & Baskys, A. (2005). Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 20(5), 295-302.

- Koran, M. E., Wagener, M., & Hohman, T. J. (2016). Sex differences in the association between AD biomarkers and cognitive decline. *Brain Imaging Behav.* doi:10.1007/s11682-016-9523-8
- Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Salazar, J. C., Mendiondo, M. S., & Markesbery, W. R. (2006). Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*, 66(6), 828-832. doi:10.1212/01.wnl.0000203264.71880.45
- Kuhn, J., Hardenacke, K., Lenartz, D., Gruendler, T., Ullsperger, M., Bartsch, C., . . . Sturm, V. (2015). Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry*, 20(3), 353-360. doi:10.1038/mp.2014.32
- Kundermann, B., Thum, A., Rocamora, R., Haag, A., Krieg, J. C., & Hemmeter, U. (2011). Comparison of polysomnographic variables and their relationship to cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res*, 45(12), 1585-1592. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.07.008
- Kuntzelmann, A., Guenther, T., Haberkorn, U., Essig, M., Giesel, F., Henze, R., . . . Schonknecht, P. (2013). Impaired cerebral glucose metabolism in prodromal Alzheimer's disease differs by regional intensity normalization. *Neurosci Lett*, 534, 12-17. doi:10.1016/j.neulet.2012.11.026
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dube, J., Bouchard, M., . . . Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J Sleep Res*, 23(2), 159-167. doi:10.1111/jsr.12108
- Latreille, V., Carrier, J., Gaudet-Fex, B., Rodrigues-Brazete, J., Panisset, M., Chouinard, S., . . . Gagnon, J. F. (2016). Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain*, 139(Pt 4), 1189-1199. doi:10.1093/brain/aww018
- Lau, E. Y., Wong, M. L., Lau, K. N., Hui, F. W., & Tseng, C. H. (2015). Rapid-Eye-Movement-Sleep (REM) Associated Enhancement of Working Memory Performance after a Daytime Nap. *PLoS One*, 10(5), e0125752. doi:10.1371/journal.pone.0125752
- Lecouvey, G., Desgranges, B., & Eustache, F. (2015). Neuropsychologie des démences. In DOIN (Ed.), *Démences*. Paris: John Libbey Eurotext.
- Lee, M. G., Hassani, O. K., Alonso, A., & Jones, B. E. (2005). Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci*, 25(17), 4365-4369. doi:25/17/4365 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.0178-05.2005
- Leuchter, A. F., Spar, J. E., Walter, D. O., & Weiner, H. (1987). Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of



- Alzheimer's-type and multi-infarct dementia. A pilot study. *Arch Gen Psychiatry*, 44(11), 993-998.
- Li, C. S., Ide, J. S., Zhang, S., Hu, S., Chao, H. H., & Zaborszky, L. (2014). Resting state functional connectivity of the basal nucleus of Meynert in humans: in comparison to the ventral striatum and the effects of age. *NeuroImage*, 97, 321-332. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.019
- Li, W., Howard, J. D., & Gottfried, J. A. (2010). Disruption of odour quality coding in piriform cortex mediates olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 133(9), 2714-2726. doi:10.1093/brain/awq209
- Li, Y. S., Meyer, J. S., & Thornby, J. (2001). Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16(7), 718-727.
- Liguori, C., Nuccetelli, M., Izzi, F., Sancesario, G., Romigi, A., Martorana, A., . . . Placidi, F. (2016). Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 40, 120-126. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.007
- Lim, A. S., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Dostrovsky, J. O., Hutchison, W. D., . . . Murray, B. J. (2009). Selective enhancement of rapid eye movement sleep by deep brain stimulation of the human pons. *Ann Neurol*, 66(1), 110-114. doi:10.1002/ana.21631
- Lin, F., Ren, P., Mapstone, M., Meyers, S. P., Porsteinsson, A., & Baran, T. M. (2017). The cingulate cortex of older adults with excellent memory capacity. *Cortex*, 86, 83-92. doi:10.1016/j.cortex.2016.11.009
- Lindsay, J. (2002). Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, 156(5), 445-453. doi:10.1093/aje/kwf074
- Lopez, O. L., McDade, E., Riverol, M., & Becker, J. T. (2011). Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders. *Curr Opin Neurol*, 24(6), 532-541. doi:10.1097/WCO.0b013e32834cd45b
- Luck, T., Lippa, M., Briel, S., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29(2), 164-175. doi:10.1159/000272424
- Luckhaus, C., Grass-Kapanke, B., Blaeser, I., Ihl, R., Supprian, T., Winterer, G., . . . Brinkmeyer, J. (2008). Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23(11), 1148-1155. doi:10.1002/gps.2042
- Luppi, P. H., Clement, O., Valencia Garcia, S., Brischoux, F., & Fort, P. (2013). New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep Med*, 14(8), 714-718. doi:10.1016/j.sleep.2013.02.004

- Madsen, P. L., Holm, S., Vorstrup, S., Friberg, L., Lassen, N. A., & Wildschiodtz, G. (1991). Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11(3), 502-507. doi:10.1038/jcbfm.1991.94
- Maestri, M., Carnicelli, L., Tognoni, G., Di Coscio, E., Giorgi, F. S., Volpi, L., . . . Bonanni, E. (2015). Non-rapid eye movement sleep instability in mild cognitive impairment: a pilot study. *Sleep Med*, 16(9), 1139-1145. doi:10.1016/j.sleep.2015.04.027
- Malek-Ahmadi, M. (2016). Reversion From Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Meta-Analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. doi:10.1097/wad.0000000000000145
- Mander, B. A., Marks, S. M., Vogel, J. W., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., . . . Walker, M. P. (2015). beta-amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat Neurosci*, 18(7), 1051-1057. doi:10.1038/nn.4035
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294(5544), 1048-1052. doi:10.1126/science.1062856
- Marcone, A., Garibotto, V., Moresco, R. M., Florea, I., Panzacchi, A., Carpinelli, A., . . . Perani, D. (2012). [11C]-MP4A PET cholinergic measurements in amnesic mild cognitive impairment, probable Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies: a Bayesian method and voxel-based analysis. *J Alzheimers Dis*, 31(2), 387-399. doi:10.3233/JAD-2012-111748
- Margis, R., Schonwald, S. V., Carvalho, D. Z., Gerhardt, G. J., & Rieder, C. R. (2015). NREM sleep alpha and sigma activity in Parkinson's disease: evidence for conflicting electrophysiological activity? *Clin Neurophysiol*, 126(5), 951-958. doi:10.1016/j.clinph.2014.07.034
- Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S., Casu, M. A., Fa, M., Giagheddu, M., . . . Gessa, G. L. (1995). Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res*, 671(2), 329-332.
- Matsuda, H. (2007a). Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med*, 48(8), 1289-1300. doi:10.2967/jnumed.106.037218
- Matsuda, H. (2007b). The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology*, 27(6), 570-577. doi:10.1111/j.1440-1789.2007.00794.x
- Mayer, G., Bitterlich, M., Kuwert, T., Ritt, P., & Stefan, H. (2015). Ictal SPECT in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 138(Pt 5), 1263-1270. doi:10.1093/brain/awv042
- McGinty, D., & Szymusiak, R. (2011). Neural control of sleep in mammals. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (Fifth ed., pp. 76-91). St. Louis: Elsevier Saunders.

- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Medalla, M., & Barbas, H. (2012). The anterior cingulate cortex may enhance inhibition of lateral prefrontal cortex via m2 cholinergic receptors at dual synaptic sites. *J Neurosci*, 32(44), 15611-15625. doi:10.1523/JNEUROSCI.2339-12.2012
- Meikle, S. R., Kench, P., Kassiou, M., & Banati, R. B. (2005). Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Phys Med Biol*, 50(22), R45-61. doi:10.1088/0031-9155/50/22/r01
- Mesulam, M. M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology* (2 ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Mesulam, M. M. (2004). The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem*, 11(1), 43-49. doi:10.1101/lm.69204
- Mesulam, M. M. (2013). Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*, 521(18), 4124-4144. doi:10.1002/cne.23415
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1983). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 214(2), 170-197. doi:10.1002/cne.902140206
- Miano, S., Bruni, O., Elia, M., Scifo, L., Smerieri, A., Trovato, A., . . . Ferri, R. (2008). Sleep phenotypes of intellectual disability: a polysomnographic evaluation in subjects with Down syndrome and Fragile-X syndrome. *Clin Neurophysiol*, 119(6), 1242-1247. doi:10.1016/j.clinph.2008.03.004
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119(4), 252-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
- Mizuno, S., Kameda, A., Inagaki, T., & Horiguchi, J. (2004). Effects of donepezil on Alzheimer's disease: the relationship between cognitive function and rapid eye movement sleep. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58(6), 660-665. doi:10.1111/j.1440-1819.2004.01317.x
- Moe, K. E., Larsen, L. H., Prinz, P. N., & Vitiello, M. V. (1993). Major unipolar depression and mild Alzheimer's disease: differentiation by quantitative tonic REM EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86(4), 238-246.

- Montplaisir, J., Petit, D., Decary, A., Masson, H., Bedard, M. A., Panisset, M., . . . Gauthier, S. (1997). Sleep and quantitative EEG in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 49(4), 999-1003.
- Montplaisir, J., Petit, D., McNamara, D., & Gauthier, S. (1996). Comparisons between SPECT and quantitative EEG measures of cortical impairment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 36(4), 197-200.
- Moraes, S., Poyares, D. R., Guilleminault, C., Ramos, L. R., Bertolucci, P. H., & Tufik, S. (2006). The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep*, 29(2), 199-205.
- Moretti, D. V., Paternico, D., Binetti, G., Zanetti, O., & Frisoni, G. B. (2014). Electroencephalographic upper/low alpha frequency power ratio relates to cortex thinning in mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis*, 14(1), 18-30. doi:10.1159/000354863
- Moretti, D. V., Pievani, M., Fracassi, C., Geroldi, C., Calabria, M., De Carli, C. S., . . . Frisoni, G. B. (2008). Brain vascular damage of cholinergic pathways and EEG markers in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 15(3), 357-372.
- Mosconi, L. (2005). Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32(4), 486-510. doi:10.1007/s00259-005-1762-7
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., . . . de Leon, M. J. (2008). Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*, 49(3), 390-398. doi:10.2967/jnumed.107.045385
- Mufson, E. J., Counts, S. E., Fahnestock, M., & Ginsberg, S. D. (2007). Cholinergic molecular substrates of mild cognitive impairment in the elderly. *Curr Alzheimer Res*, 4(4), 340-350.
- A new way of looking at the impact of dementia in Canada*. (2012). Retrieved from
- Nieoullon, A., Bentue-Ferrer, D., Bordet, R., Tsolaki, M., & Forstl, H. (2008). Importance of circadian rhythmicity in the cholinergic treatment of Alzheimer's disease: focus on galantamine\*. *Curr Med Res Opin*, 24(12), 3357-3367. doi:10.1185/03007990802522397
- Nobili, F., Frisoni, G. B., Portet, F., Verhey, F., Rodriguez, G., Caroli, A., . . . Visser, P. J. (2008). Brain SPECT in subtypes of mild cognitive impairment. Findings from the DESCRIPA multicenter study. *J Neurol*, 255(9), 1344-1353. doi:10.1007/s00415-008-0897-4
- Nobili, F., Koulibaly, M., Vitali, P., Migneco, O., Mariani, G., Ebmeier, K., . . . Darcourt, J. (2002). Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med*, 43(8), 983-990.

- Nordberg, A. (1992). Neuroreceptor changes in Alzheimer disease. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 4(4), 303-328.
- Pa, J., Berry, A. S., Compagnone, M., Boccanfuso, J., Greenhouse, I., Rubens, M. T., . . . Gazzaley, A. (2013). Cholinergic enhancement of functional networks in older adults with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 73(6), 762-773. doi:10.1002/ana.23874
- Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*, 3(8), 591-605. doi:10.1038/nrn895
- Park, J. Y., Lee, K. S., An, S. K., Lee, J., Kim, J. J., Kim, K. H., & Namkoong, K. (2012). Gamma oscillatory activity in relation to memory ability in older adults. *Int J Psychophysiol*, 86(1), 58-65. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.08.002
- Park, K. W., Yoon, H. J., Kang, D. Y., Kim, B. C., Kim, S., & Kim, J. W. (2012). Regional cerebral blood flow differences in patients with mild cognitive impairment between those who did and did not develop Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*, 203(2-3), 201-206. doi:10.1016/j.psychresns.2011.12.007
- Pasquier, F. (2002). La Maladier d'Alzheimer. In DOIN (Ed.), *Démences*. Paris: John Libbey Eurotext.
- Payne, J. D., Kensinger, E. A., Wamsley, E. J., Spreng, R. N., Alger, S. E., Gibler, K., . . . Stickgold, R. (2015). Napping and the selective consolidation of negative aspects of scenes. *Emotion*, 15(2), 176-186. doi:10.1037/a0038683
- Perrotin, A., Mormino, E. C., Madison, C. M., Hayenga, A. O., & Jagust, W. J. (2012). Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*, 69(2), 223-229. doi:10.1001/archneurol.2011.666
- Perry, E. K., Perry, R. H., Blessed, G., & Tomlinson, B. E. (1978). Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 4(4), 273-277.
- Peter, J., Lahr, J., Minkova, L., Lauer, E., Grothe, M. J., Teipel, S., . . . Kloppel, S. (2016). Contribution of the Cholinergic System to Verbal Memory Performance in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, 53(3), 991-1001. doi:10.3233/jad-160273
- Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H., & Croisile, B. (2015). Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*, 19, 29-38. doi:10.1016/j.smrv.2014.03.007
- Peters, F., Villeneuve, S., & Belleville, S. (2014). Predicting progression to dementia in elderly subjects with mild cognitive impairment using both cognitive and neuroimaging predictors. *J Alzheimers Dis*, 38(2), 307-318. doi:10.3233/jad-130842

- Petersen, R. C. (2004a). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 10(1, Dementia), 9-28. doi:10.1212/01.CON.0000293545.39683.cc
- Petersen, R. C. (2004b). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*, 22(2 Dementia), 404-418. doi:10.1212/con.0000000000000313
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*, 275(3), 214-228. doi:10.1111/joim.12190
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308.
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., . . . Thal, L. J. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 352(23), 2379-2388. doi:10.1056/NEJMoa050151
- Petit, D., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res*, 56(5), 487-496. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.02.001
- Petit, D., Lorrain, D., Gauthier, S., & Montplaisir, J. (1993). Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 14(2), 141-145.
- Petit, D., Montplaisir, J., Kent St. Louis, E., & Boeve, B. F. (2017). Alzheimer's and other dementias. In M. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practices of sleep medicine* Philadelphia, PA: Elsevier.
- Petit, D., Montplaisir, J., Lorrain, D., & Gauthier, S. (1992). Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 32(2), 172-176. doi:10.1002/ana.410320208
- Petrella, J. R., Prince, S. E., Krishnan, S., Husn, H., Kelley, L., & Doraiswamy, P. M. (2009). Effects of donepezil on cortical activation in mild cognitive impairment: a pilot double-blind placebo-controlled trial using functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(2), 411-416. doi:10.3174/ajnr.A1359
- Platt, B., Drever, B., Koss, D., Stoppelkamp, S., Jyoti, A., Plano, A., . . . Riedel, G. (2011). Abnormal cognition, sleep, EEG and brain metabolism in a novel knock-in Alzheimer mouse, PLB1. *PLoS One*, 6(11), e27068. doi:10.1371/journal.pone.0027068
- Platt, B., & Riedel, G. (2011). The cholinergic system, EEG and sleep. *Behav Brain Res*, 221(2), 499-504. doi:10.1016/j.bbr.2011.01.017



- Poe, G. R., Walsh, C. M., & Bjorness, T. E. (2010). Cognitive neuroscience of sleep. *Prog Brain Res*, 185, 1-19. doi:10.1016/b978-0-444-53702-7.00001-4
- Poil, S. S., de Haan, W., van der Flier, W. M., Mansvelder, H. D., Scheltens, P., & Linkenkaer-Hansen, K. (2013). Integrative EEG biomarkers 'predict' progression to Alzheimer's disease at the MCI stage. *Front Aging Neurosci*, 5, 58. doi:10.3389/fnagi.2013.00058
- Pontecorvo, M. J., & Mintun, M. A. (2011). PET amyloid imaging as a tool for early diagnosis and identifying patients at risk for progression to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 3(2), 11. doi:10.1186/alzrt70
- Prasad, K. N., Cole, W. C., & Prasad, K. C. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: role of multiple antioxidants, non-steroidal anti-inflammatory and cholinergic agents alone or in combination in prevention and treatment. *J Am Coll Nutr*, 21(6), 506-522.
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 45(3), 358-368.
- Prichep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., . . . Reisberg, B. (2006). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging*, 27(3), 471-481. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021
- Prinz, P. N., Larsen, L. H., Moe, K. E., & Vitiello, M. V. (1992). EEG markers of early Alzheimer's disease in computer selected tonic REM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 83(1), 36-43.
- Prinz, P. N., Vitaliano, P. P., Vitiello, M. V., Bokan, J., Raskind, M., Peskind, E., & Gerber, C. (1982). Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*, 3(4), 361-370.
- Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., . . . Eustache, F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, 27(3), 395-401.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington DC: Washington Public Health Service.
- Redline, S., Kirchner, H. L., Quan, S. F., Gottlieb, D. J., Kapur, V., & Newman, A. (2004). The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med*, 164(4), 406-418. doi:10.1001/archinte.164.4.406
- Reynolds, C. F., 3rd, Jennings, J. R., Hoch, C. C., Monk, T. H., Berman, S. R., Hall, F. T., . . . Kupfer, D. J. (1991). Daytime sleepiness in the healthy "old old": a comparison with young adults. *J Am Geriatr Soc*, 39(10), 957-962.
- Riekkinen, P., Jr., Riekkinen, M., Soininen, H., Kuikka, J., Laakso, M., & Riekkinen, P., Sr. (1997). Frontal dysfunction blocks the therapeutic effect of THA on attention in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 8(8), 1845-1849.



- Riley, K. P., Jicha, G. A., Davis, D., Abner, E. L., Cooper, G. E., Stiles, N., . . . Schmitt, F. A. (2011). Prediction of preclinical Alzheimer's disease: longitudinal rates of change in cognition. *J Alzheimers Dis*, 25(4), 707-717. doi:10.3233/JAD-2011-102133
- Rinne, J. O., Kaasinen, V., Jarvenpaa, T., Nagren, K., Roivainen, A., Yu, M., . . . Kurki, T. (2003). Brain acetylcholinesterase activity in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(1), 113-115.
- Rodriguez, G., Vitali, P., De Leo, C., De Carli, F., Girtler, N., & Nobili, F. (2002). Quantitative EEG changes in Alzheimer patients during long-term donepezil therapy. *Neuropsychobiology*, 46(1), 49-56.
- Rosa-Neto, P., & Leuzy, A. (2008). Imagerie moléculaire en TEP dans la maladie d'Alzheimer. *The Canadian Review of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 11.
- Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med*, 43-44, 25-37. doi:10.1016/j.mam.2015.05.005
- Rosenberg, P. B., Wong, D. F., Edell, S. L., Ross, J. S., Joshi, A. D., Brasic, J. R., . . . Lyketsos, C. G. (2013). Cognition and amyloid load in Alzheimer disease imaged with florbetapir F 18(AV-45) positron emission tomography. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21(3), 272-278. doi:10.1016/j.jagp.2012.11.016
- Rossini, P. M., Del Percio, C., Pasqualetti, P., Cassetta, E., Binetti, G., Dal Forno, G., . . . Babiloni, C. (2006). Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience*, 143(3), 793-803. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.08.049
- Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C., & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, 83(6), 375-400. doi:10.1016/j.pneurobio.2007.07.010
- Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., . . . Villemagne, V. L. (2010). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*, 31(8), 1275-1283. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nat Neurosci*, 3(5), 509-515. doi:10.1038/74889
- Sacuiu, S., Insel, P. S., Mueller, S., Tosun, D., Mattsson, N., Jack, C. R., Jr., . . . Mackin, R. S. (2016). Chronic Depressive Symptomatology in Mild Cognitive Impairment Is Associated with Frontal Atrophy Rate which Hastens Conversion to Alzheimer Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 24(2), 126-135. doi:10.1016/j.jagp.2015.03.006

- Salloway, S., Ferris, S., Kluger, A., Goldman, R., Griesing, T., Kumar, D., & Richardson, S. (2004). Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 63(4), 651-657.
- Sassin, I., Schultz, C., Thal, D. R., Rub, U., Arai, K., Braak, E., & Braak, H. (2000). Evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal changes in the basal nucleus of Meynert. *Acta Neuropathol*, 100(3), 259-269.
- Saykin, A. J., Wishart, H. A., Rabin, L. A., Flashman, L. A., McHugh, T. L., Mamourian, A. C., & Santulli, R. B. (2004). Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment. *Brain*, 127(Pt 7), 1574-1583. doi:10.1093/brain/awh177
- Schliebs, R., & Arendt, T. (2006). The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 113(11), 1625-1644. doi:10.1007/s00702-006-0579-2
- Schneider, L. S. (2010). The potential and limits for clinical trials for early Alzheimer's disease and some recommendations. *J Nutr Health Aging*, 14(4), 295-298.
- Schneider, L. S., Mangialasche, F., Andreasen, N., Feldman, H., Giacobini, E., Jones, R., . . . Kivipelto, M. (2014). Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med*, 275(3), 251-283. doi:10.1111/joim.12191
- Schomer, D. L., & Da Silva, F. L. (2012). *Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Schredl, M., Weber, B., Leins, M. L., & Heuser, I. (2001). Donepezil-induced REM sleep augmentation enhances memory performance in elderly, healthy persons. *Exp Gerontol*, 36(2), 353-361.
- Scrascia, F., Curcio, G., Ursini, F., Trotta, L., Quintiliani, L., Migliore, S., . . . Vernieri, F. (2014). Relationship among diffusion tensor imaging, EEG activity, and cognitive status in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, 38(4), 939-950. doi:10.3233/jad-130788
- Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspect Psychol Sci*, 10(1), 97-137. doi:10.1177/1745691614556680
- Shaffer, J. L., Petrella, J. R., Sheldon, F. C., Roy Choudhury, K., Calhoun, V. D., & Doraiswamy, P. M. (2013). Predicting cognitive Decline in subjects at risk for alzheimer Disease by Using combined cerebrospinal Fluid, Mr imaging, and PeT Biomarkers. *Radiology*, 266(2), 583-591. doi:10.1148/radiol.12120010/-/DC1
- Siegel, M. (2011). Neural control of sleep in mammals. In M. Kryger, T. Roth, & w. C. Dement (Eds.), *Principles and practices of sleep medicine* (pp. 76-91). St. Louis, Missouri: Elsevier.

- Sohn, B. K., Yi, D., Seo, E. H., Choe, Y. M., Kim, J. W., Kim, S. G., . . . Lee, D. Y. (2015). Comparison of regional gray matter atrophy, white matter alteration, and glucose metabolism as a predictor of the conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *J Korean Med Sci*, 30(6), 779-787. doi:10.3346/jkms.2015.30.6.779
- Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Sperling, R., Jack, C., & Aisen, P. (2011). Testing the right target and right drug at the right stage. *Sci Transl Med*, 3(111), 111cm133. doi:10.1126/scitranslmed.3002609
- Sperling, R., Mormino, E., & Johnson, K. (2014). The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron*, 84(3), 608-622. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.038
- Staffen, W., Bergmann, J., Schonauer, U., Zauner, H., Kronbichler, M., Golaszewski, S., & Ladurner, G. (2009). Cerebral perfusion (HMPAO-SPECT) in patients with depression with cognitive impairment versus those with mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type: a semiquantitative and automated evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36(5), 801-810. doi:10.1007/s00259-008-1028-2
- Sterpenich, V., Schmidt, C., Albouy, G., Matarazzo, L., Vanhaudenhuyse, A., Boveroux, P., . . . Maquet, P. (2014). Memory reactivation during rapid eye movement sleep promotes its generalization and integration in cortical stores. *Sleep*, 37(6), 1061-1075, 1075a-1075b. doi:10.5665/sleep.3762
- Stomrud, E., Hansson, O., Minthon, L., Blennow, K., Rosen, I., & Londos, E. (2010). Slowing of EEG correlates with CSF biomarkers and reduced cognitive speed in elderly with normal cognition over 4 years. *Neurobiol Aging*, 31(2), 215-223. doi:S0197-4580(08)00108-5 [pii] 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.025
- Studte, S., Bridger, E., & Mecklinger, A. (2015). Nap sleep preserves associative but not item memory performance. *Neurobiol Learn Mem*, 120, 84-93. doi:10.1016/j.nlm.2015.02.012
- Summers, M. J., & Saunders, N. L. (2012). Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26(4), 498-508. doi:10.1037/a0028576
- Sunderland, T., Linker, G., Mirza, N., Putnam, K. T., Friedman, D. L., Kimmel, L. H., . . . Cohen, R. M. (2003). Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Jama*, 289(16), 2094-2103. doi:10.1001/jama.289.16.2094

- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., . . . Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 63(8), 916-924. doi:10.1001/archpsyc.63.8.916
- Tanaka, Y., Hanyu, H., Sakurai, H., Shimizu, S., & Takasaki, M. (2003). [Characteristics of MRI features in Alzheimer's disease patients predicting response to donepezil treatment]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 40(3), 261-266.
- Teipel, S. J., Meindl, T., Grinberg, L., Grothe, M., Cantero, J. L., Reiser, M. F., . . . Hampel, H. (2011). The cholinergic system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an in vivo MRI and DTI study. *Hum Brain Mapp*, 32(9), 1349-1362. doi:10.1002/hbm.21111
- Tiraboschi, P., Hansen, L. A., Alford, M., Sabbagh, M. N., Schoos, B., Masliah, E., . . . Corey-Bloom, J. (2000). Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology*, 54(2), 407-411.
- Tondelli, M., Wilcock, G. K., Nichelli, P., De Jager, C. A., Jenkinson, M., & Zamboni, G. (2012). Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33(4), 825 e825-836. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.018
- van der Hiele, K., Bollen, E. L., Vein, A. A., Reijntjes, R. H., Westendorp, R. G., van Buchem, M. A., . . . van Dijk, J. G. (2008). EEG markers of future cognitive performance in the elderly. *J Clin Neurophysiol*, 25(2), 83-89. doi:10.1097/WNP.0b013e31816a5b25
- van der Hiele, K., Vein, A. A., Reijntjes, R. H., Westendorp, R. G., Bollen, E. L., van Buchem, M. A., . . . Middelkoop, H. A. (2007). EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol*, 118(9), 1931-1939. doi:10.1016/j.clinph.2007.05.070
- Vasavada, M. M., Wang, J., Eslinger, P. J., Gill, D. J., Sun, X., Karunanayaka, P., & Yang, Q. X. (2015). Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 45(3), 947-958. doi:10.3233/jad-141947
- Vazquez, J., & Baghdoyan, H. A. (2001). Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 280(2), R598-601.
- Vega, J. N., & Newhouse, P. A. (2014). Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Curr Psychiatry Rep*, 16(10), 490. doi:10.1007/s11920-014-0490-8
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., . . . Masters, C. L. (2013). Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(4), 357-367. doi:10.1016/s1474-4422(13)70044-9

- Villette, V., Poindessous-Jazat, F., Simon, A., Lena, C., Roullot, E., Bellessort, B., . . . Stephan, A. (2010). Decreased rhythmic GABAergic septal activity and memory-associated theta oscillations after hippocampal amyloid-beta pathology in the rat. *J Neurosci*, 30(33), 10991-11003. doi:10.1523/jneurosci.6284-09.2010
- Visser, P. J., Verhey, F. R., Ponds, R. W., Kester, A., & Jolles, J. (2000). Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J Am Geriatr Soc*, 48(5), 479-484.
- Wahlund, L. O., Pihlstrand, E., & Jonhagen, M. E. (2003). Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 21-24.
- Wang, H. F., Yu, J. T., Tang, S. W., Jiang, T., Tan, C. C., Meng, X. F., . . . Tan, L. (2015). Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(2), 135-143. doi:10.1136/jnnp-2014-307659
- Wang, L., Potter, G. G., Krishnan, R. K., Dolcos, F., Smith, G. S., & Steffens, D. C. (2012). Neural correlates associated with cognitive decline in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20(8), 653-663. doi:10.1097/JGP.0b013e31823e2cc7
- Weintraub, D., Somogyi, M., & Meng, X. (2011). Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26(6), 443-449. doi:10.1177/1533317511424892
- Westerberg, C. E., Mander, B. A., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2012). Concurrent impairments in sleep and memory in amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(3), 490-500. doi:10.1017/S135561771200001X
- Wetter, T. C., Brunner, H., Hogg, B., Yassouridis, A., Trenkwalder, C., & Friess, E. (2001). Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 16(5), 928-933.
- White, P., Hiley, C. R., Goodhardt, M. J., Carrasco, L. H., Keet, J. P., Williams, I. E., & Bowen, D. M. (1977). Neocortical cholinergic neurons in elderly people. *Lancet*, 1(8013), 668-671.
- Whitwell, J. L., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., & Jack, C. R., Jr. (2007). 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 7), 1777-1786. doi:10.1093/brain/awm112
- Whitwell, J. L., Shiung, M. M., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., . . . Jack, C. R., Jr. (2008). MRI patterns of atrophy associated

- with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(7), 512-520. doi:10.1212/01.wnl.0000280575.77437.a2
- Wilson, D. A., Fletcher, M. L., & Sullivan, R. M. (2004). Acetylcholine and olfactory perceptual learning. *Learn Mem*, 11(1), 28-34. doi:10.1101/lm.66404
- Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., Anagnos, S. E., Hize, L. P., & Bennett, D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, 27(4), 1008-1017. doi:10.1037/a0029857
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256(3), 240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Yu, J., Mahendran, R., Rawtaer, I., Kua, E. H., & Feng, L. (2016). Poor sleep quality is observed in mild cognitive impairment and is largely unrelated to depression and anxiety. *Aging Ment Health*, 1-6. doi:10.1080/13607863.2016.1161007
- Yuan, Y., Gu, Z. X., & Wei, W. S. (2009). Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(2), 404-410. doi:10.3174/ajnr.A1357
- Zaborszky, L., Carlsen, J., Brashear, H. R., & Heimer, L. (1986). Cholinergic and GABAergic afferents to the olfactory bulb in the rat with special emphasis on the projection neurons in the nucleus of the horizontal limb of the diagonal band. *J Comp Neurol*, 243(4), 488-509. doi:10.1002/cne.902430405
- Zhang, S., Smailagic, N., Hyde, C., Noel-Storr, A. H., Takwoingi, Y., McShane, R., & Feng, J. (2014). (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*(7), Cd010386. doi:10.1002/14651858.CD010386.pub2